Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Schlipköter)

UNTERSUCHUNGEN AN RATTEN ZUR VERHALTENSTERATOGENITÄT VON THALLIUM BEI PRÄNATALER APPLIKATION

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Beate Kittler

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0086

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene

an der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Schlipköter)

UNTERSUCHUNGEN AN RATTEN ZUR VERHALTENSTERATOGENITÄT VON THALLIUM BEI PRÄNATALER APPLIKATION

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eine Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

BEATE KITTLER

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Prodekan

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.:
Prof. Dr. Schlipköter

Korreferent

gez.:
Prof. Dr. Ohnesorge

Inhaltsverzeichnis

1.	E i n l e i t u n g	1
1.1	Toxikologie von Thallium	2
1.1.1	Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Thallium	5
1.1.2	Embryotoxische und teratogene Wirkung von Thallium	7
1.2	Fragestellung	11
2.	M e t h o d e	12
2.1	Versuchsplan	12
2.2	Bestimmung der Thalliumkonzentration in Urin und ausgewählten Geweben	15
2.3	Abhängige Variablen	17
2.3.1	open-field-test	17
2.3.2	Spontanaktivität	19
2.3.3	LASHLEY - Sprungstand	20
2.3.4	T - Schwimmlabyrinth	23
2.4	Zeitlicher Ablauf	24
2.5	Auswertung	25
3.	E r g e b n i s s e	26
3.1	Systemische Toxizität	26
3.2	Thalliumkonzentration in Urin und ausgewählten Geweben	30
3.3	Aktivität und Emotionalität	31
3.4	Diskriminationslernen	35

4. Diskussion 38

5. Zusammenfassung 47

6. Literaturverzeichnis 48

7. Tabellarischer Anhang 52

1. Einleitung

Das Schwermetall Thallium, das als Thallium(I)-sulfat zur Ratten- und Mäusebekämpfung verwendet wurde, war bisher vor allem in der forensischen Medizin im Zusammenhang mit Suizid- und Abortversuchen bekannt. In den Blickpunkt des öffentlichen Interesses rückte es, als im Sommer 1979 in der Nähe eines Lengericher Zementwerkes eine hohe Thalliumbelastung der Umwelt festgestellt wurde (PRINZ u.a., 1979). Durch die verstärkte Immission thalliumhaltiger Stäube mußte man davon ausgehen, daß die Bevölkerung in erhöhtem Maße das Schwermetall über die Nahrungskette aufgenommen hatte. Bis zu diesem Zeitpunkt wußte man nur wenig über chronische im subtoxischen Bereich liegende Thalliumvergiftungen. Besonders interessant war in diesem Zusammenhang die Frage einer möglichen teratogenen Wirkung.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Frage, inwieweit Thallium bei pränataler Exposition zu einer Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen führt.

1.1 Toxikologie von Thallium

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Thalliumintoxikation nimmt einen zeitlich charakteristischen Verlauf:
nach der Gifteinnahme hat der Patient zuerst mit Übelkeit und Erbrechen zu kämpfen, woran sich ein symptomfreies Intervall anschließt, das ungefähr ein bis zwei Tage dauert. Dann entwickelt sich eine Polyneuropathie, die bevorzugt die unteren Extremitäten befällt. Die Patienten klagen über eine Hyperpathie der Beine , aber auch über retrosternale und abdominale Schmerzen. Oft kommt es durch Beteiligung des Nervus opticus zu Sehstörungen. Es machen sich Schlafstörungen und eine hartnäckige und schmerzhafte Obstipation bemerkbar. Kennzeichnend für die Vergiftung mit Thallium ist der Haarausfall, der zwei Wochen nach Ingestion erfolgt, allerdings reversibel ist. Gleichzeitig bilden sich sog. Mees'sche Streifen an den Nägeln aus. Ebenfalls in der zweiten Woche nach Giftaufnahme lassen sich oft Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System beobachten. Im EKG sieht man Zeichen einer Myokarditis, es entwickelt sich eine Tachykardie, sowie, wahrscheinlich durch zentrale Sympathicusreizung, eine transitorische Hypertonie. Auch psychische Störungen i.S. eines Durchgangssyndroms fallen auf. Es werden psychische Verstimmungszustände beschrieben bis hin zu symptomatischen Psychosen. In Einzelfällen treten epileptische Anfälle auf.

Demgegenüber sieht die Klinik der chronischen Thalliumvergiftung weniger dramatisch aus. Im Vordergrund stehen vegetative Störungen und Allgemeinerscheinungen wie Schlaflosigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, eventuell geringes Fieber und Übelkeit.

In der Literatur finden sich nur wenige Berichte über chronische Vergiftungen (GEFEL, 1970; EGEN, 1955; STOKINGER, 1967), wobei es sich meistens um beruflich bedingte Intoxikationen handelt. Verwendung findet Thallium in der Glasindustrie und bei der Herstellung von Leuchtfarben.

EGEN (1955) berichtet von einem Chemiefacharbeiter, der nach 24-jähriger Tätigkeit eine aufsteigende Polyneuritis vom Landry-Typ entwickelte mit Haarausfall und Proteinurie.

STOKINGER (1967) verweist auf sechs Fälle einer gewerblichen Thalliumvergiftung, die 1958 in den USA bei der Verarbeitung von Organo-Thalliumverbindungen auftraten. Bei den Untersuchungen dazu ließen sich keine Beziehungen herstellen zwischen der renalen Thalliumelimination, der Exposition am Arbeitsplatz und der Schwere der Symptome.

Bei Ratten (GIBSON & BECKER, 1970; HERMAN & BENSCH, 1967) ruft die Intoxikation mit Thallium Diarrhoen, Haarausfall oder verminderten Haarglanz hervor. Die Tiere wirken reizbar und schreckhaft. Bei subakuter Exposition wurden Konjunktivitis und eine verzögerte Gewichtsentwicklung beobachtet.

Die Therapie der Thalliumvergiftung besteht in erster Linie in der Einleitung einer forcierten Diurese und Diarrhoe. Eine Magenspülung ist in den meisten Fällen sinnlos, da die Patienten fast immer erst einige Tage nach Giftaufnahme zur Behandlung kommen. Um die Thallium-Ionen in eine nicht resorbierbare Verbindung zu überführen, gibt man Eisen(III)-hexacyanoferrat-II (Berliner Blau), das als Thallii Heyl^{R} im Handel ist.

1.1.1 Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Thallium

Das Thallium-Ion, das sich im menschlichen Organismus ähnlich dem Kalium-Ion verhält (PRICK, 1979; CAVANAGH, 1979) - verständlich durch gleiche Ladung und sehr ähnlichen Ionenradius - wird nach peroraler Aufnahme gut und schnell resorbiert und gelangt nach kurzer Verweildauer in der Blutbahn in den extravasalen Raum. Da die Ausscheidung nur sehr langsam erfolgt, akkumuliert es in unterschiedlicher Menge in den verschiedenen Geweben des Körpers. Das Ausmaß der Anreicherung in den einzelnen Organen ist in der Literatur nicht einheitlich dargestellt (WEINIG u. SCHMIDT, 1966; CAVANAGH, 1974). Hohe Konzentrationen werden in Niere, Muskel, Knochen und Speicheldrüsen gemessen, niedrige Werte dagegen in Fett- und Bindegewebe und im Gehirn. Aus der Tatsache, daß sich die Hauptsymptome einer Thalliumintoxikation durch Schädigung des Nervensystems ableiten lassen, dort sich aber nur relativ geringe Mengen Thallium nachweisen lassen, schließt GLØMME (1972) auf eine hohe Empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber diesem Metall.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von DI NUCCI et al. (1978) an Ratten. Bei einer einmaligen Gabe von 20mg/kg Thalliumsulfat fanden sie ein gegenüber anderen Organen spätes Ansteigen der Thalliumkonzentration im Gehirn sowie eine relativ lange Verweildauer dieses Schwermetalls dort.

Pathologisch-anatomisch fallen vor allem hyperämische Organe auf. An Niere und Leber finden sich Nekrosen und Ödeme, an der Lunge Bronchopneumonien (WEINIG u. SCHMIDT 1966). Im Gehirn scheinen besonders das limbische System, der Hypothalamus und die Basalganglien von Thallium geschädigt zu werden (PRICK, 1979). Es finden sich Markscheiden- und Ganglienzelldegeneration sowie Chromatolyse von Neuronen. Auch an peripheren Nerven kommt es zu degenerativen Faserveränderungen mit Entmarkungsvorgängen und Zerstörung der Achsenzylinder. CAVANAGH (1979) berichtet, daß die langen Nervenbahnen stärker in Mitleidenschaft gezogen werden als kürzere. HERMAN & BENSCH (1967) beschrieben mitochondriale Veränderungen, die sie bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Geweben von Ratten erkannten, denen sie experimentell Thallium in unterschiedlichen Dosen zugeführt hatten.

Ausgeschieden wird Thallium in der Hauptsache über die Niere und den Darm, wobei ein enterohepatischer Kreislauf existiert. VAN MAARSEVEEN 61962) und SIKKEL et al. (1959) fanden Thallium in der Muttermilch von Menschen, STOKINGER (1967) und OEHME (1972) in der Milch laktierender Ratten.

Da Thallium wohl gut zur Hälfte über die Nieren eliminiert wird, stellt die Urinanalyse eine einfache Möglichkeit zum Nachweis der Thalliumbelastung des Organismus dar. Nach WEINIG u. SCHMIDT (1966) beträgt die Halbwertszeit für den Konzentrationsabfall von Thallium im Harn neun bis elf Tage. Dieser Wert ist allerdings in starkem Maße pharmakologisch abhängig.

Des weiteren lassen sich zum Thalliumnachweis Haarproben heranziehen. Obwohl die Haare erst nach ungefähr vierzehn Tagen ausfallen, zeigen sich bereits vier bis fünf Tage nach Giftaufnahme Pigmenteinlagerungen an den Haarwurzeln (WIDY, 1961).

1.1.2 Embryotoxische und teratogene Wirkung von Thallium

Das besondere Interesse dieser Arbeit gilt der Frage, in welchem Ausmaß es während der Gravidität zu einer diaplazentaren Schädigung der Frucht durch Thallium kommen kann. Daß Thallium via Plazenta auf den menschlichen Fötus transferiert wird, wurde von VAN MAARSEVEEN (1962) sowie SIKKEL et al. (1959) bewiesen, die Thallium in Plazentagewebe, Nabelstrangblut und Mekonium nachwiesen. Damit ist die Möglichkeit zur Intoxikation des Feten gegeben.

Im Tierexperiment bestimmten GIBSON & BECKER (1970) mit radioaktiv markiertem Thallium dessen Gehalt in graviden Ratten und ihren Feten am 20.Tag der Gestation. Sie fanden in den Feten eine fünfzehnmal niedrigere Konzentration, was auf eine eingeschränkte Plazentapassage hinweist.

DI NUCCI et al. (1978) bestätigten diese Ergebnisse. Auch sie fanden in den Organen der Feten einen wesentlich geringeren Thalliumanteil als in denen der Mütter.

FITZEK u. HENNING berichteten 1976 über die Thalliumintoxikation einer trächtigen Hauskatze, in deren Folge es zum Abort aller fünf Feten kam. Im Vergleich zu den anderen Autoren fand man in Muttertier und Fetus nahezu gleiche Blutspiegel von Thallium.

Bei den in der Literatur veröffentlichen Fällen zu menschlichen Intoxikationen wurde Thallium in suizidaler Absicht oder zur Einleitung eines Abortes vor allem während der zweiten Schwangerschaftshälfte eingenommen (SIKKEL et al., 1959; PETERSOHN, 1960; JOHNSON, 1960; V.MAARSEVEEN, 1962).
Lediglich STEVENS u. BARBIER (1976) berichten von sechs Frauen mit Thalliumvergiftungen im ersten Schwangerschaftstrimester. In keiner Phase der Schwangerschaft hatte Thallium eine abortive Wirkung. Bei keinem der Neugeborenen ließen sich Fehlbildungen feststellen. Allerdings fällt auf, daß nahezu alle Kinder bei der Geburt untergewichtig waren. In Einzelfällen wurde eine Alopecia areata beobachtet. Eine derart ausgeprägte Vergiftungssymptomatik wie bei den Müttern war bei den Neugeborenen nicht zu erkennen. HORSTMANN publizierte 1948 den einzigen Todesfall. Eine Mutter hatte wenige Tage vor Geburt ihres Kindes Rattengift mit einem Gesamtthalliumgehalt von ca. 1,2 g zu sich genommen. Das Neugeborene verstarb fünf Tage post partum.

Bis auf diesen beschriebenen Einzelfall scheint eine einmalige hohe Dosis dem ungeborenen Kind keine wesentliche Schädigung zuzufügen. Wie verhält es sich aber, wenn die werdenen Mütter einer chronischen Belastung mit Mengen weit unter der letalen Dosis ausgesetzt sind?

In Lengerich, wo man 1979 die erhöhte chronische Belastung mit Thallium entdeckte, wurden die Kinder von 300 Frauen untersucht, die 1978 und 1979 zur Welt gekommen waren. Die Fehlbildungsrate war nicht signifikant erhöht (DOLGNER, 1979).

In Tierversuchen beschäftigten sich besonders KARNOFSKY et al. (1950) und HALL (1972) für das Hühnerembryo, GIBSON u.BECKER (1970) und CLAUSSEN et al. (1981) für die Ratte mit dem Problem der Teratogenität von Thallium.

KARNOFSKY et al. (1950) konnten zeigen, daß die Applikation von 0.4 - 0.7 mg Thalliumsulfat pro Ei zwischem dem 4. und 10. Tag der Inkubation in 90 - 100 % Achondroplasien beim Hühnchenkeim zur Folge hat.

HALL (1972) konnte nachweisen, daß sich Thallium auf das Knochenwachstum von Hühnchenembryos auswirkte.

GIBSON u. BECKER (1970) injizierten trächtigen Ratten vom 8. - 10. Tag der Gestation 2,5 mg/kg Thalliumsulfat, vom 12. - 14. Tag der Gestation je einer Tiergruppe 2,5 mg/kg sowie 10 mg/kg Thalliumsulfat. Die Muttertiere zeigten in beiden Dosisgruppen Vergiftungserscheinungen. Die schnittentbundenen Feten waren allesamt untergewichtig, bei einem Teil wurden Hydronephrosen festgestellt und eine fehlende Ossifikation von Wirbelkörpern nachgewiesen. GIBSON u. BECKER sehen hier eine mögliche Verbindung zu den geschilderten Versuchen am Hühnchenkeim.

Auch CLAUSSEN et al. (1981) führten Untersuchungen zur Teratogenität bei Mäusen und Ratten durch. Sie belasteten gravide Mäuse vom 6. - 15. Tag der Gestation mit 3 und 6 mg/kg Thalliumchlorid oder Thalliumacetat. Bei Untersuchung der Feten am 18. Tag der Gestation konnte keine signifikante Zunahme der Fehlbildungsrate sowohl des Skeletts wie der inneren Organe festgestellt werden. Allerdings wies die Höchstbelastungsgruppe eine geringe Steigerung der Gesamtmortalität und Erniedrigung der Fetengewichte auf.
In einer zweiten Versuchsreihe applizierten sie weiblichen Wistar-Ratten vom 6. - 15. Tag der Gestation 3 mg/kg Thalliumacetat oder -chlorid, nachdem Experimente mit 4,5 mg und 6 mg für die Mütter letal geendet waren. Das Thallium bewirkte bei den Feten eine Zunahme an deformierten Brustwirbelkernen und gewellten Rippen. Die Gesamtmortalität war leicht erhöht, die Gewichtsentwicklung im Rahmen von Aufzuchtversuchen in geringem Maße verzögert.
Demgegenüber fanden ZISKOVEN et al. (1979) an SWS-Mäusen in 14 Prozent der ausgewachsenen Embryonen Achondroplasien bei Applikation von 1 mg Thallium pro kg Körpergewicht am 9. Trächtigkeitstag.

1.2 Fragestellung

Die bisherigen Teratogenitätsuntersuchungen beschäftigten sich mit pathologisch-anatomischen Veränderungen des Skeletts oder der inneren Organe.

Aus den im vorangegangenen Teil dargestellten Studien zur Intoxikation mit Thallium läßt sich dessen starke Affinität zum Nervensystem entnehmen. Obgleich Thallium gegenüber anderen Organen dort nur in erheblich geringerem Maße gespeichert wird, reichen die neurotoxischen Symptome, die dieses Schwermetell hervorruft, von der Polyneuropathie bis zu epileptischen Anfällen, von der psychischen Alteration des Patienten bis zu symptomatischen Psychosen.

Das Interesse dieser Arbeit gilt dem Problem einer möglichen Hirnschädigung, die sich aufgrund der pränatalen Belastung mit Thallium entwickeln kann,und die sich später in einer Störung komplexer psychischer Verhaltensmuster äußert.

Die Hypothese lautet:

Die chronische pränatale Applikation subtoxischer Dosen von Thallium bewirkt eine funktionelle Störung des Nervensystems, die sich bei den herangewachsenen Tieren als Aktivitäts- und Lernleistungsstörung bemerkbar macht.

2. Methodischer Teil

2.1 Versuchsplan

Gedeckten Wistar-Ratten (Züchter: IVANOVAS) wurde zwischen dem 5. Tag nach Beginn der Verpaarung bis zum Werfen der Jungen je nach Expositionsgruppe 2 und 4 mg/kg Thalliumacetat i.p. injiziert, der Kontrollgruppe die vergleichbare Menge isotone NaCl-Lösung.

Zum Nachweis der maternen Exposition wurden in einem unabhängigen Untersuchungsabschnitt - unter sonst gleichen Versuchsbedingungen - 4 Tiere pro Behandlungsgruppe am 18. Tag nach Beginn der Verpaarung getötet und die Thalliumkonzentration in Herz, Zwerchfell und Gehirn gemessen. Drei Tage vor Organentnahme war bei 8 Tieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen der Thalliumgehalt im Urin bestimmt worden, wobei per Zufallsauswahl je 3 Tiere pro Belastungsgruppe und 2 Tiere der Kontrollgruppe ausgewählt wurden.

Nach Beendigung der Laktationsperiode, 21 Tage postnatal, wurden die Jungtiere von den Muttertieren getrennt und unter standardisierten Bedingungen in 5-er Gruppen - nach Geschlechtern geschieden - aufgezogen. Die Fütterung erfolgte mit Normfutter der Firma Altromin.

Da in der Höchstbelastungsstufe (4 mg) eine 30 %ige Mortalität der Muttertiere zu verzeichnen war, und so ein Mangel an männlichen Nachkommen für diese Expositionsgruppe bestand, wurden - um pro Bedingungsgruppe eine vergleichbare Anzahl von Versuchstieren zu haben - auch weibliche Ratten in die Experimente einbezogen.

Die Versuche wurden mit insgesamt 48 Tieren, je 24 weiblichen und männlichen, durchgeführt. Bei 10 Tieren je Belastungsgruppe - per Zufall ausgewählt - wurde die Spontanaktivität gemessen. Da aus zeitlichen Gründen nicht alle Tiere gleichzeitig die Tests durchlaufen konnten, wurden zwei Gruppen mit je 24 Tieren (je 12 weiblichen und männlichen) gebildet, die nacheinander in zwei Durchgängen an den Versuchen teilnahmen. Bei drei Belastungsgruppen ergaben sich somit acht Tiere pro Bedingungsgruppe und Geschlecht:

	Kontroll-gruppe	2mg-Gruppe	4mg-Gruppe	
männl. Tiere	8	8	8	
weibl. Tiere	8	8	8	
	16	16	16	
				48 Vte

Tab. I : Versuchsplan

Als unabhängige Variablen wurden somit eingeführt:

1. die unterschiedlichen Expositionsbedingungen
2. das Geschlecht der Ratten.

Das Alter der Tiere lag zu Beginn des ersten Durchganges bei ungefähr 80 Tagen, zu Anfang des zweiten Durchganges bei etwa 150 Tagen. Mögliche altersspezifische Effekte wurden anschließend statistisch überprüft.

2.2 Bestimmung der Thalliumkonzentration

Die Thalliumkonzentration in den Geweben und im Urin wurde durch Atomabsorptionsspektrophotometrie gemessen. Das Gerät (Perkin Elmer, Modell 400 und 5000) war ausgerüstet mit einer elektrisch heizbaren Graphitrohrküvette (Perkin Elmer, Modell HGA 500), einer elektrodenlosen Thalliumemissionslampe (Perkin Elmer) und einem automatischen Probengeber (Perkin Elmer, Modell AS 1). Die Graphitrohrküvette wurde mit Argon gespült. Während des Verdampfungsvorganges wurde der interne Gasflow auf 10 ml/Min. eingestellt. Die beste Temperatur und das Zeitprogramm wurden experimentell wie folgt ermittelt: Trocknen 15 s bei 150° C (5 s Aufheizzeit), Veraschen 15 s bei 600° C (5 s Aufheizzeit), Verdampfen 8 s bei 2300° C (1 s Aufheizzeit), Injektionsmenge 20 µl. Nach jeder Messung wurde die Graphitrohrküvette durch Erhitzen auf 2700° C (5 s, Aufheizzeit 1 s) gereinigt.

Die quantitative Bestimmung von Thallium wurde folgendermaßen vorbereitet:

5 ml Urin wurden in einen kalibrierten 25 ml Glaskolben pipettiert und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Organe wurden naß und heiß verascht. 1,3 ml einer Mischung aus H_2SO_4, HNO_3 und $HClO_4$ (2:2:1; Volumeneinheiten) wurden zu dem Rückstand gegeben. Die Probe wurde dann über Nacht stehengelassen. Die Kolben wurden dann in einem Mikro-Kjeldahl-Apparat ungefähr 30 Minuten erhitzt, bis HNO_3

und $HClO_4$ vollständig entfernt waren. Nach dem Abkühlen wurden 13 ml H_2O und 10 ml Ammoniumcitratlösung (1 molar; pH = 10,5) zugegeben, worauf der pH-Wert der Lösung 9 - 9,5 betrug. Dann wurden 0,5 ml einer 2,4 %igen Ammonium-pyrrolidin-dithiocarbamat - Lösung (APDC) und 1 ml wassergesättigtes Methylisobutylketon (MIBK) zugesetzt. Die Mischung wurde 30 s geschüttelt, und jeweils 0,4 ml der organischen Phase wurden in speziell gereinigte Fläschchen des automatischen Probengebers pipettiert.

2.3 Abhängige Variablen

Als Parameter einer möglichen funktionellen Hirnschädigung wurden gemessen:

1. Verhalten im open-field-test
2. Spontanaktivität
3. Visuelles Unterscheidungslernen im modifizierten LASHLEY-Sprungstand
4. Räumliches Unterscheidungslernen im T - Schwimmlabyrinth

Die Durchführung und Auswertung erfolgte "blind".

2.3.1 open - field - test

Zur Beurteilung der Aktivität und Emotionalität wurde das Verhalten der Tiere im open-field-test (BROADHURST, 1960) beobachtet, bei dem die Tiere einer für sie aversiven Situation ausgesetzt waren. Als Versuchsanordnung diente eine achteckige, weiß gestrichene, im Durchmesser etwa 80 cm große Box, die in 18 Segmente unterteilt war. Die Tiere wurden einzeln in diese Box gesetzt und ihr Verhalten für die Dauer von zwei Minuten mit einem Video-Gerät aufgezeichnet. Bei der anschließenden Auswertung wurde die Häufigkeit der Ambulationen, des Aufrichtens, der Defäkation und des Putzverhaltens ausgezählt. Die Ambulationen

wurden anhand der durchlaufenen Segmente beurteilt. Ein Segment galt als durchlaufen, wenn der Schwanzansatz der Ratte sich in diesem Segment befunden hatte. Die Auswerterobjektivität der Kategorien 'Ambulation', 'Aufrichten' und 'Putzen' war in früheren Versuchen (WINNEKE et al., 1977) mit r = 0.93 (Ambulation), r = 0.94 (Aufrichten) und r = 0.91 (Putzen) als befriedigend hoch ermittelt worden.

Abb. 1 : open-field-test nach BROADHURST (1960)

2.3.2 Spontanaktivität

Die Spontanaktivität der Tiere wurde bei jeweils zwei Tieren gleichzeitig für die Dauer von 48 Stunden ermittelt. Dazu brachte man unter die normalen Haltungskäfige der Tiere Piezo-Elemente an, die den mechanischen Druck, entstanden durch die Bewegung der Tiere, in elektrische Impulse umwandelten, die dann entsprechend gezählt wurden. Aufgezeichnet wurden die über eine Stunde aufsummierten Werte für die Bewegungstätigkeit der Tiere. Nach jeweils 24 Stunden wurden die Sensoren getauscht, um etwaige systematische Fehler der Empfindlichkeit auszubalancieren. Als Meßwert diente der Mittelwert von zwei 24-Stunden-Messungen.

Lernleistungen als komplexe Verhaltensweisen der Ratten wurden anhand ihrer Fähigkeit zum visuellen und räumlichen Unterscheidungslernen beurteilt:

2.3.3 LASHLEY - Sprungstand

Als Versuchsanordnung zur Prüfung des visuellen Diskriminationslernens diente der nach SUTHERLAND & MACKINTOSH (1971) modifizierte LASHLEY-Sprungstand.

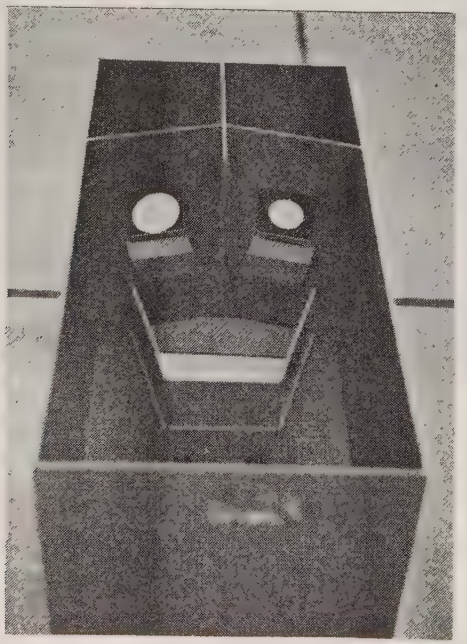

Abb. 2 : Nach SUTHERLAND & MACKINTOSH modifizierter LASHLEY - Sprungstand

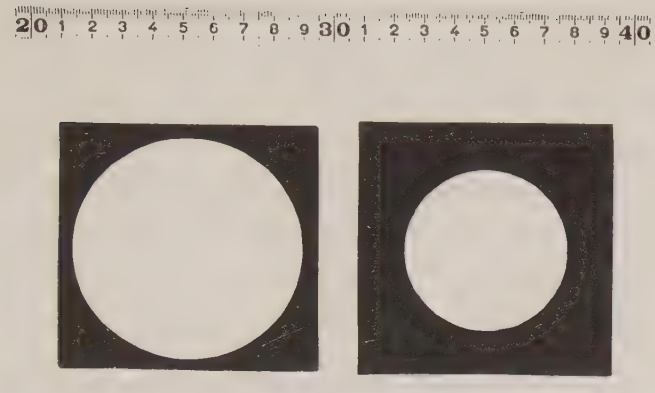

Abb. 3 : Im Versuch verwendetes Diskriminationsmusterpaar

Den Versuchstieren wurden zwei Reize in Form verschieden großer weißer Scheiben (7,5 cm und 5,5 cm im Durchmesser) dargeboten, wobei die Wahl der kleineren durch eine zehn Sekunden dauernde Futterbelohnung verstärkt wurde. Die Scheiben waren durch Magnete an Türen geheftet, die zu einer Futterbox führten. Die Tiere wurden auf eine Sprungplattform gesetzt, von der aus sie eine Distanz von zehn Zentimetern zu überwinden hatten, bevor sie an die Tür ihrer Wahl gelangten.

Die Wahl des 'richtigen' Symbols war mit Öffnung der jeweiligen Tür und nachfolgender Belohnung verbunden. Entschied sich das Tier für den 'falschen' Reiz, stand es vor verschlossener Tür, eine Verstärkung fand nicht statt.

Jede Ratte hatte drei Versuche, bevor sie vom Versuchsleiter zur Tür mit dem 'richtigen' Symbol geleitet wurde. Gewertet wurde die Anzahl der Fehlleistungen pro Tag. Jedes Tier durchlief zwölf Trials pro Versuchstag. Es hatte erfolgreich gelernt, wenn es an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nicht mehr als zwei Fehler machte (Lernkriterium). Nach einer Dauer von 27 Tagen wurden die Lernversuche beendet, gleichgültig, ob eine Ratte das Lernziel erreicht hatte oder nicht.

Vom ersten Tag des open-field-tests bis zum Erreichen des Lernkriteriums im LASHLEY-Sprungstand wurde eine tägliche Gewichtskontrolle der Tiere durchgeführt. Während der Versuche im Sprungstand wurde die angebotene Nahrung auf 80 % des vorher ermittelten durchschnittlichen Tagesfutterbedarfs reduziert, so daß die Tiere durch die zu erwartende Futterbelohnung nach gelöster Aufgabe motiviert waren.

2.3.4 T - Schwimmlabyrinth

Das räumliche Diskriminationslernen wurde anhand eines T-förmigen Schwimmlabyrinthes überprüft.

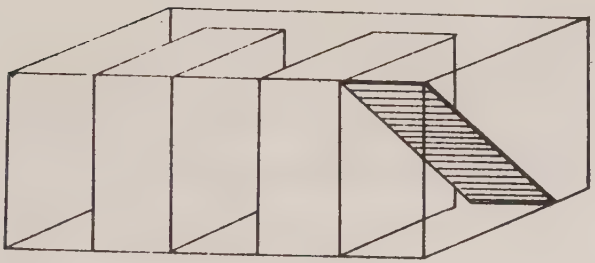

Abb. 4 : T - Schwimmlabyrinth

Im Unterschied zum LASHLEY-Sprungstand arbeitet diese Versuchsanordnung mit negativer Verstärkung. Die Tiere wurden einzeln ins Wasser gesetzt und mußten lernen, ob die Rampe, die aus dem Wasser führte - mit deren Hilfe sie sich also aus der unangenehmen Situation befreien konnten - sich auf der rechten oder

linken Seite des T's befand. Gemessen wurde die Schwimmzeit bis zum Erreichen der Rampe. Nach einer Woche wurde durch Testwiederholung das Erinnerungsvermögen der Tiere getestet. Anschließend wurden sie durch Umsetzen der Rampe auf die andere Seite zum Umlernen gezwungen. Jedes Tier absolvierte pro Tag sechs Durchgänge.

2.4 Zeitlicher Ablauf

Die Absolvierung aller Tests erstreckte sich über einen Zeitraum von vierzig Tagen. Während des open-field-tests, der die ersten fünf Tage in Anspruch nahm, gewöhnten sich die Tiere durch handling an die beiden Versuchsleiter. Nach einer zweitägigen Pause wurden die Ratten dann eine Woche lang nach einem festgelegten Plan mit dem LASHLEY-Sprungstand vertraut gemacht, wobei die zu Beginn der Gewöhnungsphase ausgehängten Türen im Laufe der Woche zuerst angebracht, dann fortlaufend immer weiter geschlossen und die Entfernung des Sprungstandes zu den Aufsprungflächen vor den Türen schrittweise bis auf zehn Zentimeter vergrößert wurden. Daran schlossen sich die eigentlichen Lernversuche über 27 Tage an. Nach einer weiteren Ruhephase von sieben Tagen wurde das Lernverhalten im Schwimmlabyrinth getestet, wobei zwischen den beiden Versuchstagen ein Zeitraum von einer Woche lag.

2.5 Auswertung

Die mit einer Video-Anlage aufgezeichneten open-field-test-Protokolle wurden vor der statistischen Aufarbeitung von einem der Versuchsleiter blind hinsichtlich der Häufigkeit des Aufrichtens, Putzverhaltens, der Defäkation und der Ambulationen ausgewertet.

Sämtliche Untersuchungen wurden varianzanalytisch auf Mittelwertsunterschiede geprüft, wobei ein mehrfaktorieller Versuchsplan mit den Faktoren

- Versuchstage
- Tiere
- Belastungsgruppe

zugrunde lag.

Sowohl beim open-field-test als auch beim visuellen Unterscheidungslernen im LASHLEY-Sprungstand stellte der Faktor 'Tage' ein Faktor mit Meßwiederholungen dar. Im ersteren Fall handelte es sich um fünf, im zweiten um 27 Wiederholungen.

Vor der varianzanalytischen Auswertung wurden die Daten mit dem BARTLETT - Test auf Varianzhomogenität überprüft. Es wurde generell ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ gewählt.

Die abgebildeten Diagramme sind Glättungskurven, bei denen der Kurvenverlauf durch Schmiegungsparabeln ('spline-function') dem Datenmaterial bestmöglich angepaßt wurde. In Extremfällen kann dieses Verfahren allerdings zu einer übermäßigen Glättung der Daten führen.

3. Ergebnisse

3.1 Systemische Toxizität

An den Muttertieren, die die Thalliumbehandlung überlebten, sowie bei deren Nachkommen waren äußerlich keine Intoxikationserscheinungen zu erkennen.

In der Höchstbelastungsstufe lag die Mortalität der Mütter bei 30 %. Bei diesen traten als typische Symptome einer Thalliumvergiftung Diarrhoen auf, die dann innerhalb der folgenden zwei Tage zum Tode der Tiere führten. In der niedrigen Belastungsstufe sowie in der Kontrollgruppe waren keine materne Todesfälle zu verzeichnen.

Die Zeit von der Verpaarung bis zum Wurfbeginn betrug in allen Fällen zwischen 20 und 22 Tagen. Auch die Wurfgrößen von durchschnittlich 10 Jungen unterschied sich nicht von denen der anderen Bedingungsgruppen (siehe Tab. II).

	Kontroll-gruppe	2mg-Gruppe	4mg-Gruppe
Wurfgröße $\bar{x} \pm s$	10.2 ± 1.0	9.5 ± 3.4	9.5 ± 3.8

Tab. II :
Durchschnittliche Wurfgrößen der drei Versuchsgruppen

Die Mortalität der Jungtiere erhöhte sich von 1,9 % in der Kontrollgruppe auf 10,5 % in der 4 mg - Gruppe und 11,8 % in der 2 mg - Gruppe, wobei diese Zunahme der Mortalität jedoch - wie mit Hilfe des KULLBACK-2I-Tests für M x X Felder nachgewiesen - nicht signifikant war ($2I = 5.14$ (df=2), $p > 0.05$).

Die Geburtsgewichte der Jungtiere (Wurfgewicht/Wurfgröße) wichen in den einzelnen Bedingungsgruppen nicht signifikant voneinander ab. (siehe Tab. III)

	Kontroll-gruppe	2mg-Gruppe	4mg-Gruppe
Gewicht pro Tier in g			
$\bar{x} \pm s$	5.37 ± 0.24	5.53 ± 0.28	5.03 ± 0.42

Tab. III : Durchschnittliche Geburtsgewichte der drei Versuchsgruppen

Auch die Gewichtsentwicklung während der ersten 19 Lebenstage - der Säugeperiode - sowie im Verlauf der Lernversuche erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Belastungsgruppen (siehe Abb. 5).

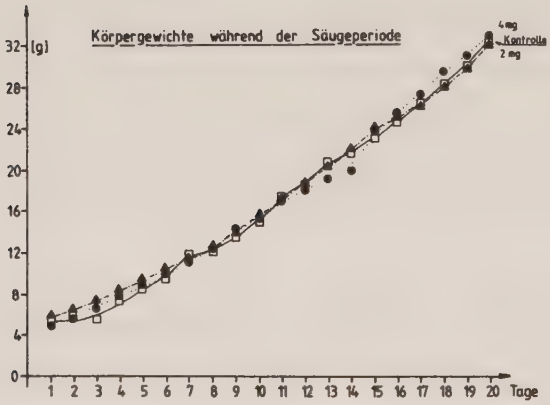

Abb. 5 Körpergewichte der Jungtiere während der Säugeperiode

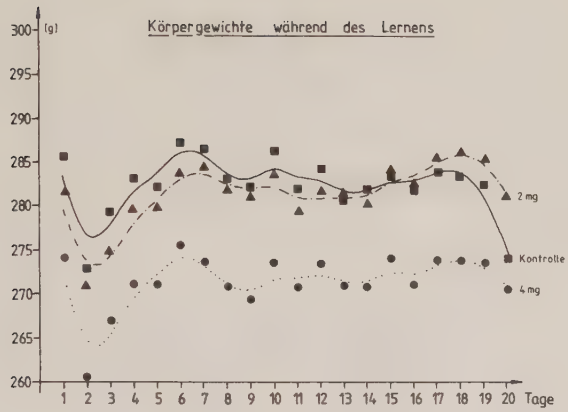

Abb. 6 : Körpergewichte der Versuchstiere während der Lernphase

Abb. 6 zeigt die Gewichtsentwicklung der Tiere während der Lernphase. Die Gewichtsdaten lagen nur bis zum 18. Tag der Lernversuche als vertretbar vollständiger Datensatz vor. Der Gewichtsabfall in den ersten Tagen des Lernversuchs ist durch die Futterreduktion zu erklären. Für einzelne Punkte des Diagramms wurden die Vertrauensbereiche berechnet (siehe Anhang, Tab. 1 - 4) .

3.2 Thalliumkonzentration im Urin und in ausgewählten Geweben

Zum Nachweis der mütterlichen Exposition waren in Herz, Gehirn, Zwerchfell und Urin die Thalliumkonzentrationen bestimmt worden (siehe Abb. 7). Während die Thalliumkonzentration im Urin entsprechend der Belastung anstieg, fand sich in den Geweben insgesamt eine überproportionale Anreicherung.

Organ- und Urin-Konzentrationen von Thallium

		Kontrolle	Thallium „niedrig"	Thallium „hoch"
GEHIRN $\left[\frac{\mu g/Tl}{g}\right]$	$\bar{x}$	< 0.1	1.38	4.69
	s		0.17	0.66
HERZ $\left[\frac{\mu g/Tl}{g}\right]$	$\bar{x}$	< 0.1	2.79	9.23
	s		0 54	1.07
DIAPHRAGMA $\left[\frac{\mu g/Tl}{g}\right]$	$\bar{x}$	< 0.1	1 82	6.90
	s		0.39	0.94
URIN $\left[\frac{mg/Tl}{1000\,g}\right]$	$\bar{x}$	< 0.01	5.0	12.40
	s		2.3	3.8

Tl - niedrig: 2 mg Tl/kg Körpergewicht durch i.p.-Injektion
Tl - hoch: 4 mg Tl/kg

Abb. 7 : Organ- und Urinkonzentrationen am 18. Tag nach Beginn der Verpaarung

3.3 Aktivität und Emotionalität

Im open-field-test erbrachte die Prüfung auf geschlechtsspezifische Unterschiede signifikante Ergebnisse, ausgenommen für die Variable 'Putzen'; und zwar zeigten die Weibchen eine erhöhte vertikale (Aufrichten) und lokomotorische Aktivität (Ambulation), während die Männchen eine erhöhte Defäkationsrate erkennen ließen. Jedoch konnten diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in keinem Fall auf die Thalliumexposition zurückgeführt werden (siehe Tab. IV).

		Varianz zwischen des Geschlechtern	Bedingungsgruppe x Geschlecht
Aufrichten	F	24,76	1,24
	p	< 0.001	> 0.05
Ambulation	F	17,79	2,52
	p	< 0.001	> 0.05
Defäkation	F	4,48	0,48
	p	< 0.05	> 0.05
Putzen	F	1,25	0,44
	p	> 0.05	> 0.05
	df	1, 42	2, 42

Tab. IV :
Varianzanalyse zur Prüfung auf geschlechtsspezifische Unterschiede im open-field-test-Verhalten

Es ließen sich keine altersspezifischen Effekte nachweisen:
(s. Tab. V)

		Varianz zwischen den beiden Altersgruppen	Altersgruppe x Bedingungsgruppe
Aufrichten	F	1,24	0,19
	p	> 0.05	> 0.05
Ambulation	F	1,57	0,23
	p	> 0.05	> 0.05
Defäkation	F	1,11	0,33
	p	> 0.05	> 0.05
Putzen	F	0,23	0,71
	p	> 0.05	> 0.05
	df	1, 42	2, 42

Tab. V :
Varianzanalyse zur Prüfung auf altersspezifische Unterschiede im open-field-test - Verhalten

Da weder alters- noch geschlechtsspezifische Effekte zu Lasten der Thalliumexposition gingen, wurden die Werte der Alters- und Geschlechtsgruppen zusammengefaßt.

Überzufällige Veränderungen der Emotionalität und Aktivität der mit Thallium belasteten Tiere konnten anhand des open-field-tests nicht nachgewiesen werden (siehe Abb. 8) :

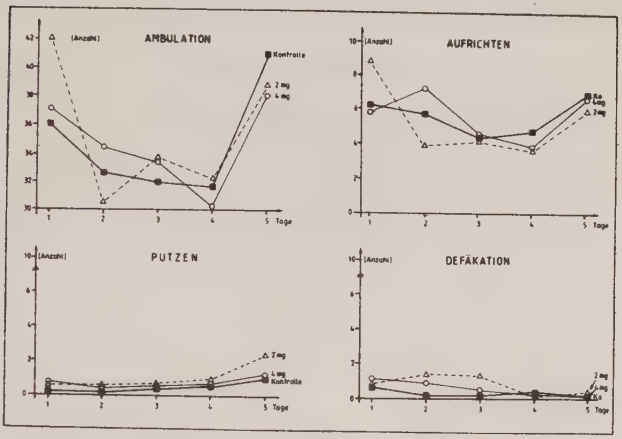

Abb. 8 : open-field-test - Verhalten der drei Versuchsgruppen

Es fand sich lediglich eine Wechselwirkung zwischen Beobachtungstagen und Bedingungsgruppen für das 'Aufrichten', die mit dem extrem abweichenden Verhalten der 2 mg - Gruppe während der ersten Versuchstage zu erklären ist. Ungewöhnlich - und aus den vorliegenden Unterlagen

nicht zu interpretieren - war der am letzten Tag zu verzeichnende Kurvenanstieg für die Variable 'Ambulation', 'Aufrichten' und 'Putzen', da im Normalfall die Tiere sich an die experimentell herbeigeführte Stressituation gewöhnen.
Zum open-field-Verhalten siehe auch Tab. 5 - 9 im Anhang.

Auch konnte keine signifikante Veränderung der Spontanaktivität im Hinblick auf die unterschiedliche Thalliumbelastung beobachtet werden. Es fällt aber auf, daß die Thallium-Gruppen eine gegenüber der Kontrollgruppe reduzierte Spontanaktivität zeigen.
(siehe Abb. 9 sowie im Anhang Tab. 10)

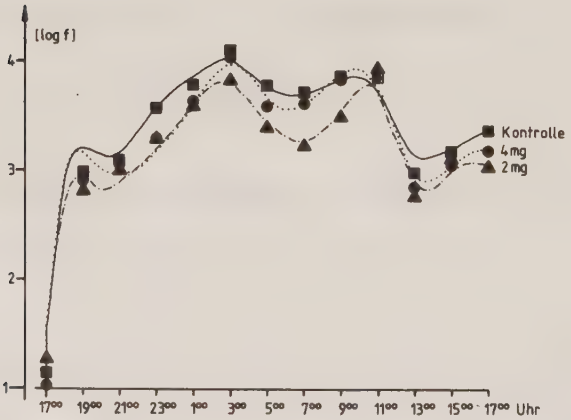

Abb. 9 : Spontanaktivität der drei Versuchsgruppen im Verlauf von 25 Stunden

3.4 Diskriminationslernen

Beim visuellen Unterscheidungslernen wichen die drei Belastungsgruppen signifikant voneinander ab. Die Thalliumwirkung zeigte sich darin, daß die Fehlerhäufigkeit der Einfachfehler vor allem in der Höchstbelastungsstufe nur unwesentlich zurückging (Tab. VI).

		Varianz zwischen den Bedingungsgruppen
Gesamtfehler	F	4,47
	p	< 0.05
Einfachfehler	F	5,65
	p	< 0.01
	df	2, 42

Tab. VI : Varianzanalyse für die Parameter 'Gesamtfehler' und 'Einfachfehler'

Den Verlauf der Lernleistungen anhand der Fehler/Tag zeigt Abb. 10. Danach lernte die Kontrollgruppe die Aufgabe deutlich schneller als die Tiere der 4mg - Gruppe.

Vom 21. Tag an wurde dann andeutungsweise eine Wirkungsabstufung i.S. einer Dosis-Wirkungsbeziehung deutlich.

(Zum Lernverhalten siehe auch Tab. 11-16 im Anhang.)

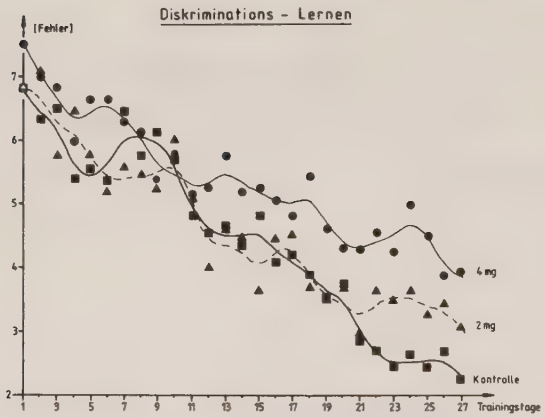

Abb. 10 : Gesamtfehler der 3 Versuchsgruppen über 27 Lerntage im LASHLEY-Sprungstand

Beim räumlichen Unterscheidungslernen im Schwimmlabyrinth konnten weder für das Erst- und Wiederlernen des Weges noch für den Prozess des Umlernens auf Thallium zurückführbare Effekte nachgewiesen werden (s. Abb. 11). Jedoch zeigte sich tendentiell im ersten Durchgang des Erstlernens eine dosisabhängige Verlängerung der Schwimmzeit, die allerdings aufgrund der erheblichen Streuung statistisch nicht gesichert werden konnte. Auf die entsprechende Tendenz bei der Messung der Spontanaktivität wird verwiesen, s. S. 34.
Zu den Schwimmzeiten s. auch Tab. 17 im Anhang.

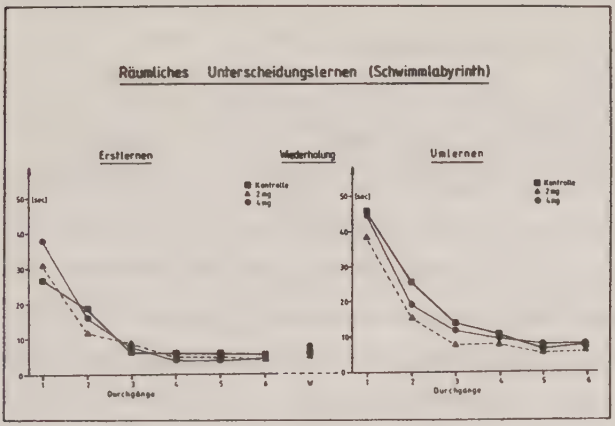

Abb. 11 : Schwimmzeiten der drei Versuchsgruppen im T-Schwimmlabyrinth für Erstlernen, Wiederlernen und Umlernen

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung einer chronischen Thalliumexposition auf das sich entwickelnde Rattengehirn zu untersuchen. Die von mehreren Autoren (VAN MAARSEVEEN, 1962; SIKKEL et al., 1959; GIBSON u. BECKER, 1970; DI NUCCI et al., 1978) nachgewiesene Plazentapassage dieses Schwermetalls einerseits sowie andererseits pathologisch-anatomische Befunde, die eine Schädigung der Markscheiden- und Ganglienzellen des Nervensystems, Chromatolyse von Neuronen (PRICK, 1979; CAVANAGH, 1979) und mitochondriale Veränderungen (HERMAN u. BENSCH, 1967) feststellten, begründeten den Verdacht einer Hirnschädigung bei pränataler Expasition.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Untersuchung zur Verhaltensteratogenität. Das Thallium wurde den Feten zuerst diaplazentar zugeführt; eine weitere Exposition während der Laktationsperiode muß angenommen werden, da den Muttertieren bis zur Geburt ihrer Jungen Thallium in einer Gesamtdosis von 30 mg und 60 mg/kg injiziert worden war, dessen Abbau mit Sicherheit auch über den Zeitraum der Laktation erfolgte. Bereits STOKINGER (1967), OEHME (1972) und SIKKEL et al. (1959) hatten darauf verwiesen, daß Thallium auch mit der Muttermilch sezerniert wird.

Als Indikator für die neurotoxische Potenz des Thalliums galt die Veränderung der belasteten Tiere in ihrem Aktivitäts- und Lernverhalten. Dieses wurde mit einem breiten Spektrum differenzierter neuropsychologischer Methoden erfaßt.

Die thalliumexponierten Muttertiere und deren Jungtiere zeigten keine äußerlich sichtbaren Symptome einer Intoxikation. Das Fell war weder matt noch spröde noch war eine Alopecie zu beobachten. Allerdings führten 4 mg Thalliumacetat in der Höchstbelastungsgruppe zu einer 30 %igen Mortalität der Muttertiere. Sie starben zwischen dem 16. und 18. Tag nach der Verpaarung nach einer Gesamtbelastung zwischen 44 mg und 52 mg unter den Zeichen einer Thalliumvergiftung.
Bei einer vergleichbaren maternen Exposition stellten CLAUSSEN et al. (1981) ein gering vermindertes Wurfgewicht der Jungtiere fest. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen bewegte sich das Geburtsgewicht unserer Jungtiere sowie deren weitere Gewichtsentwicklung in allen Bedingungsgruppen im Normbereich.

Da sich systemische Wirkungen einer Thalliumvergiftung trotz materner Toxizität bei den Nachkommen nicht erkennen ließen, konnten wir davon ausgehen, daß bei den Jungtieren die Versuchsbedingung einer subtoxischen Dosierung erfüllt war.

Während des zu Versuchsbeginn intensiv durchgeführten handling konnten die Versuchsleiter keine auffälligen Verhaltensweisen der Tiere feststellen: sie fielen weder durch erhöhte Reizbarkeit noch durch Schreckhaftigkeit auf. Bestätigt wurden diese rein subjektiven Beobachtungen der Versuchsleiter durch den objektiven open-field-test, mit dem Emotionalität und lokomotorische Aktivität untersucht wurden.

Emotionalität, von EYSENCK (1964) definiert als "Prädisposition des autonomen Nervensystems, auf gewisse Reizklassen besonders stark, rasch und ausdauernd zu reagieren", ist eine psychosomatische Dimension, die Leistung in beträchtlichem Umfang zu beeinflussen vermag. Als Maß dafür diente die Häufigkeit der Defäkation im open-field-test. Die belasteten Tiere unterschieden sich hierin nicht von den Kontrolltieren, was den Schluß zuläßt, daß bei den nachfolgend zu erbringenden Lernleistungen die emotionale Reaktivität nicht von Bedeutung war.

Auch in Bezug auf ihre lokomotorische Aktivität verhielten sich die belasteten Tiere unauffällig. Sowohl ihr Verhalten in der stressbeladenen open-field-test-Situation als auch ihre spontane Bewegungstätigkeit, bestimmt über Piezo-Drucksensoren, unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Bei Betrachtung des entsprechenden Diagramms wird jedoch deutlich, daß die exponierten Tiere im allgemeinen zu einer verminderten spontanen Bewegungstätigkeit tendierten.

Bei einer Interpretation der Lernleistungsstörungen im Zusammenhang mit der motorischen Aktivität der Tiere sollte man allerdings sehr zurückhaltend sein. Dies ergaben Untersuchungen von blei- bzw. cadmiumbelasteten Ratten (WINNEKE et al., 1977; WURMS, 1979). Die Tiere reagierten auf Blei mit Hyper-, auf Cadmium mit Hypoaktivität. Jedoch konnten in beiden Fällen Lernleistungsstörungen festgestellt werden, so daß diese offensichtlich von der motorischen Aktivität als unabhängig zu betrachten sind.

Geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich nur im open-field-test nachweisen. Und zwar zeigten die männlichen Tiere eine höhere Defäkationsrate als die weiblichen bei insgesamt geringerer motorischer Aktivität (Ambulation, Aufrichten). Dies spricht für eine erhöhte emotionale Belastung der männlichen Tiere durch die open-field-test-Situation. In keinem Fall waren die geschlechtsspezifischen Differenzen jedoch in Verbindung mit der Thalliumwirkung zu sehen.

Bei den Lernleistungen wurde der Aspekt des räumlichen und der des visuellen Unterscheidungslernens betrachtet. Ersteres wurde mit Hilfe eines T - förmigen Schwimmlabyrinthes untersucht, zur Prüfung des letzteren diente der LASHLEY - Sprungstand. Die Leistungen in den geforderten Lernaufgaben ergaben kein einheitliches Bild.

Allerdings wiesen die gestellten Aufgaben auch ein unterschiedliches Maß an Komplexität auf, worauf im einzelnen noch eingegangen wird.

Während alle Tiere das Schwimmlabyrinth ohne belastungsbezogene Unterschiede meisterten, stellte die Aufgabe im LASHLEY - Sprungstand die belasteten Tiere vor Schwierigkeiten. Es fand sich eine überzufällige Fehlerhäufung bei den thalliumexponierten Tieren, wobei diese vor allem in der höchstbelasteten Gruppe auftraten. Dieser Effekt bildete sich im Verlauf des Experimentes immer deutlicher heraus, so daß gegen Ende des Versuches eine Dosis-Wirkungsbeziehung sichtbar wurde. Kennzeichnend war, daß die begangenen Fehler in der Hauptsache Einfachfehler darstellten, während Fehlerwiederholungen nicht häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet wurden.

Bei bleiexponierten Ratten fanden KRASS et al. (1980) eine signifikante Häufung von Mehrfachfehlern im LASHLEY - Sprungstand. Die Tiere, die normalerweise spontan zum Alternieren neigen, ließen hier tendentiell eine Verminderung dieser angeborenen Verhaltensweise erkennen. In unseren Untersuchungen war demgegenüber eine belastungsbedingte Tendenz zu stereotypem Verhalten im LASHLEY - Sprungstand nicht nachzuweisen, da allein die hohe Rate an Einfachfehlern für das signifikante Ergebnis der Lernleistungsstörung verantwortlich war.

Die Labyrinthaufgabe bewältigten alle Tiere auffallend mühelos. Hierbei muß man jedoch in die Überlegungen einbeziehen, daß diese Versuchsanordnung mit einer negativen Verstärkung gekoppelt ist,

d.h. die Tiere werden einer aversiven Situation ausgesetzt, die sie durch ihr Fluchtverhalten beenden können. Im Vergleich zum Lernen 'neutraler' Verhaltensweisen, die durch positive Verstärkung bekräftigt werden, kann man bei Fluchtreaktionen davon ausgehen, daß sich diese generell durch eine leichtere Konditionierbarkeit auszeichnen. Hinzu kommt, daß die Labyrinthaufgabe dem Verhaltensrepertoire der Ratten, die über ein ausgezeichnetes räumliches Gedächtnis verfügen, eher entgegenkommt als das Unterscheidungslernen im LASHLEY - Sprungstand. Eine Beeinträchtigung der konditionierten Fluchtreaktionen ist wohl erst dann zu erwarten, wenn eine tiefergreifende Schädigung entsprechender Hirnareale vorliegt. Hierfür boten die kontaminierten Tiere keinen Anhalt.

Zusammenfassend ist zur Beurteilung von Lernleistungsstörungen, hervorgerufen durch neurotoxische Substanzen, anzumerken, daß diese grundsätzlich nicht eindeutig erklärt werden können. Sie werden immer durch eine Reihe von Faktoren wie visuelle, motorische oder emotionale Störungen mitbeeinflußt. Wir konnten bei unseren Untersuchungen keine Veränderung der Emotionalität und motorischen Aktivität durch Thallium nachweisen. Demgegenüber können wir, was eine mögliche Beeinträchtigung der visuellen Fähigkeit der Tiere betrifft, nicht abschließend Stellung nehmen, da es beim Menschen in einigen Fällen nach Thalliumingestion zu einer Schädigung des Nervus opticus gekommen war.

Lernleistungsstörungen sind nicht zuletzt auch von der Komplexität der gestellten Aufgabe abhängig. WINNEKE et al. (1977) benutzten zum Nachweis von Lernleistungsstörungen bleibelasteter Tiere zwei Schwierigkeitsstufen. Den Tieren, deren visuelles Unterscheidungslernen im LASHLEY - Sprungstand getestet wurde, wurden zwei Muster vorgelegt. Zum einen Streifen - in Längs- und Queranordnung - zum anderen im Durchmesser unterschiedlich große Kreise, wie in unserer Versuchsanordnung. Die Unterscheidung der verschieden angeordneten Streifen galt als die leichter zu lernende Aufgabe. Mit ihr ließ sich kein Bleieffekt nachweisen, wohingegen sich anhand der komplexeren Aufgabe eine deutlich zu Lasten der Bleiexposition gehende Wirkung zeigte. Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß die von uns beobachteten unterschiedlichen Ergebnisse für das visuelle Unterscheidungslernen einerseits und das räumliche Diskriminationslernen andererseits auch durch ein unterschiedliches Maß an Komplexität der beiden Aufgaben bedingt sein könnte.

Ein weiteres Problem wird durch die Frage aufgeworfen, ob die gefundenen Verhaltensabweichungen durch direkte oder indirekte Schädigung des Nervensystems verursacht werden. So wäre es denkbar, daß durch die pränatale Applikation Plazentaschäden verursacht wurden. Dieses Argument erscheint allerdings wenig wahrscheinlich, da Wurfgröße, Geburtsgewicht und Gewichtsentwicklung während der ersten 19 Lebenstage sich zwischen den einzelnen Belastungsgruppen nicht signifikant unterscheiden. Weiterhin wäre auch eine thalliumbedingte

Einschränkung der Nierenfunktion annehmbar, die zu einer Anhäufung des Thalliums im Organismus führen könnte, die sich dann sekundär in einer funktionellen Hirnschädigung äußert. Auf der anderen Seite könnte aber auch die Beeinträchtigung des visuellen Unterscheidungslernens der thalliumexponierten Tiere auf eine primär funktionsschädigende Wirkung dieses Metalls auf das Zentralnervensystem zurückzuführen sein.

Die Verhaltensabweichung der Tiere im visuellen Diskriminationslernen, ihre normale Reaktion im open-field-test, ihre unveränderte Spontanaktivität sowie ihr müheloses räumliches Unterscheidungslernen konnten die Hypothese einer funktionellen Schädigung des Nervensystems durch Thallium bei pränataler Exposition nur teilweise bestätigen. Thallium kann unter den hier vorliegenden Versuchsbedingungen bei einer matern zum Teil toxischen Dosierung lediglich eine sehr geringe verhaltenstoxische Wirksamkeit zugeschrieben werden.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Befunde auf Menschen, die z.B. in der Nachbarschaft thalliumemittierender Betriebe leben, sind die in unseren Versuchen ermittelten Organkonzentrationen heranzuziehen. Selbst bei der niedrig belasteten Tiergruppe (2 mg/kg) lagen die Werte der Thalliumkonzentration im Urin mit 5 mg Thallium pro 1000g Urin deutlich über denen, die in belasteten Gebieten bei der Mehrzahl der Bewohner festgestellt worden war (0,76 mg Tl/ l Urin, siehe EWERS u. BROCKHAUS 1982). Somit sind die in unseren Experiment realisierten Versuchsbedingungen in quantitativer Hinsicht

nicht auf die Bedingungen zu übertragen, denen die Menschen in thalliumkontaminierten Gebieten ausgesetzt sind.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage einer möglichen verhaltenstoxischen Wirkung von Thallium bei subtoxischer Dosierung klären. Hierzu wurden je einer Gruppe von Ratten pränatal vom 5. Tag nach der Verpaarung an bis zur Geburt 2 mg und 4 mg Thalliumacetat, sowie einer Kontrollgruppe eine entsprechende Menge NaCl appliziert. Zur Prüfung einer verhaltenstoxischen Wirkung wurden die Tiere im Alter von 80 - 150 Tagen hinsichtlich ihrer Spontanaktivität sowie ihrer Emotionalität und Aktivität im open-field-test untersucht, anschließend wurden Experimente zum visuellen und räumlichen Diskriminationslernen durchgeführt. Signifikante Abweichungen von der Kontrollgruppe ergaben sich nur beim visuellen Unterscheidungslernen im LASHLEY - Sprungstand, wobei vor allem die höchstbelasteten Tiere deutliche Lernleistungsstörungen zeigten. Dies äußerte sich lediglich in einer Fehlerhäufung der Einfachfehler. Da diese Effekte nur bei matern toxischer Dosierung auftraten, ist die Verhaltensteratogenität von Thallium insgesamt als gering einzuschätzen. Vergleicht man die Thalliumkonzentration im Urin von Menschen in thalliumbelasteten Gebieten und den Ratten in unserem Experiment, so ergibt sich zudem der Schluß, daß eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen in thalliumkontaminierter Umgebung in quantitativer Hinsicht problematisch ist.

6. Literaturverzeichnis

1. BROADHURST, P.L.: Application of biometrical genetics to the inheritance of behavior.
   In: Experiments in Personality. Ed by H.J. Eysenck,Vol 1,
   London: Routledge & Kegan (1960), 150-159

2. BROCKHAUS, A., DOLGNER, R., EWERS, U., KRÄMER, U., SODDEMANN, H. and WIEGAND, H.: Intake and Health of Thallium Among a Population Living in the Vicinity of a Cement Plant Emitting Thallium Containing Dust
   Int Arch Occup Environ Health (1981) 48, 375-389

3. CAVANAGH, J.B.: Metallic toxicity and the nervous system
   Recent Advances in Neuropathology I (1979), 247-275

4. CAVANAGH, J.B. et al.: The Effects of Thallium Salts, with Particular Reference to the Nervous System Changes. A report of three cases.
   Quarterly Journal of Medicine, New Series, XLIII, No 170 (1974), 293-319

5. CLAUSSEN, U. u.a.: Zur Mutagenität und Teratogenität von Thallium - unter besonderer Berücksichtigung der Situation in Lengerich -
   Deutsches Ärzteblatt 16 (1981), 469-475

6. DI NUCCI, A. et al.: Effect of Prussian Blue on distribution and toxicity of thallium in pregnant rats.
   Pergamon Press, Oxford (1978), 50

7. DOLGNER, R.: Vortrag auf dem Thallium-Kolloquium im Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung am 16.11.79

8. EGEN, B.: Gewerbliche Thalliumvergiftungen
   Zentr.Arbeitsmed., Arbeitsschutz 5, 141-144

9. ERBSLÖH, J.: Thalliumvergiftung in der zweiten Schwangerschaftshälfte.
   Archiv für Toxikologie 18 (1960), 156-159

10. EWERS, U. und BROCKHAUS, A.: Biological Monitoring von Thallium - Analytik und Meßwerte.
Staub - Reinh. Luft, Nr.4 (1982) 151-152

11. EYSENCK, H.J. (Ed.): Experiments in motivation
Oxford - London (1964)

12. FITZEK, A. und HENNING, A.: Verteilung von Thallium im Organismus einer trächtigen Hauskatze.
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, Nr. 83 (1976), 66-68

13. FORTH, W. und HENNING,C.H.: Thalliumvergiftungen und ihre Behandlung
Dt.Ärzteblatt Heft 43 (1979), 2803

14. GEFEL,A. et al.: Chronic Thallium Poisoning
Israel J.med.Sc. 6 (1970), 380-382

15. GIBSON,J.E. and BECKER, B.A.: Placental Transfer, Embryotoxicity, and Teratogenicity of Thallium Sulfate in Normal and Potassium-Deficient Rats
Toxicology and Applied Pharmacology 16 (1970), 120-132

16. GLØMME, J.: Thallium and compounds
In: International Labour Office, Encycl. Occup. Health and Safety, Vol.II (1972)

17. HALL, B.K.: Thallium - Induced Achondroplasia in the Embryonic Chick
Dev Biol 28 (1972), 47-60

18. HERMAN, M. and BENSCH, K.G.: Light and Electron Microscopic Studies of Acute and Chronic Thallium Intoxication in Rats
Toxicology and Applied Pharmacology 10 (1967), 199-222

19. HORSTMANN, H.: Eine Thalliumvergiftung vor der Geburt mit tödlicher Wirkung auf das Neugeborene
Zbl.Gynäkol. 70 (1948)

20. JOHNSON, W. et al.: A case of Thallium Poisoning During Pregnancy
The Medical Journal of Australia, Oct. 1960

21. KARNOFSKY et al.: Production of achondroplasia in the chick embryo with thallium
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 73 (1950), 255-259

22. KRASS,B., WINNEKE, G. und KRÄMER, U.: Neuropsychologische und systemische Wirkungen an bleiexponierten Ratten nach viermonatigem, expositionsfreien Intervall
Zbl.Bakt.Hyg., 1.Abt.Orig.B 170 (1980), 353-367

23. LAMEIJER, W. and VAN ZWIETEN, P.A.: Kinetic Behavior of Thallium in the Rat
Arch.Toxicol. 37 (1977), 265-273

24. MAARSEVEEN, VAN D.A.: Een geval van thallium-intoxicatie tijdens de zwangerschap
Nederl.Geneesk. 106 (1962), 1765-1766

25. OEHME, F.W.: Mechanisms of heavy metal toxicities
Clin.Toxicol. 5 (1972), 151-167

26. PETERSON, K.-L.: Thalliumvergiftungen in der Schwangerschaft
Archiv für Toxikologie 18 (1960), 160-164

27. PRICK, J.J.G.: Thallium poisoning
Handbook of Clinical Neurology 36 (1979), 239-278

28. PRINZ, B. u.a.: Thalliumschäden in der Umgebung der Dyckerhoff Zementwerke AG in Lengerich, Westfalen
Staub - Reinhalt. Luft 39 (1979), Nr. 12

29. SCHOER, J. und NAGEL, U.: Thallium in Pflanzen und Böden
Naturwissenschaften 67 (1980), 261

30. SIKKEL, A. et al.: Een Geval van Thallium Vergiftiging in te Zwangerschap
Ned.T.v.Verlosk.en Gyn 59 (1959), 386

31. STEVENS, W.J. en BARBIER, F.: Thalliumintoxicatie Gedurende De Zwangerschap
Acta Clinica Belgica, 31, 4 (1976) 188-193

32. STOKINGER, H.E.: Thallium
In: Patty, F.A. (Ed.): Industrial Hygiene and Toxicology Vol.III (1967), 1138-1145

33. SUTHERLAND, N.S. and MC INTOSCH, N.J.: Mechanisms of animal discrimination learning
Academic Press, London (1971)

34. WIDY,W.: Changes in the hair roots in thallium poisoning
Acta Medica Polona (1961) II, 3, 259

35. WEINIG,E. und SCHMIDT,G.: Zur Verteilung des Thalliums im Organismus bei tödlichen Thalliumvergiftungen
Archiv für Toxikologie 21 (1966), 199-215

36. WINNEKE, G., BROCKHAUS, A. and BALTISSEN, R.: Neurobehavioral and Systemic Effects of Longterm Blood Lead-Elevation in Rats
Arch.Toxicol. 37 (1977), 247-263

37. WURMS, F.: Verhaltenstoxikologische Untersuchungen an cadmium-exponierten Ratten.
Dissertation, Universität Düsseldorf (1979)

38. ZISKOVEN, R., ACHENBACH, Ch., HAUSWIRTH, O., HEINDRICHS, C., KÖHLER, F., SMEND, J. und KOWALESKI, S.:
Deutsches Ärzteblatt 58 (1979), 3189-3192

Tabellarischer Anhang

Tab. 1	Körpergewicht in Gramm der Kontrollgruppe während der Lerntage	53
Tab. 2	Körpergewicht in Gramm der mit 2 mg/kg belasteten Tiere während der Lerntage	54
Tab. 3	Körpergewicht in Gramm der mit 4 mg/kg belasteten Tiere während der Versuchstage	55
Tab. 4	Vertrauensbereiche für einzelne Mittelwerte bzgl. der im Verlauf der Lernversuche vorliegenden Gewichtsentwicklung der Tiere	56
Tab. 5	Rohdaten für die Variable 'Ambulation' im open-field-test	57
Tab. 6	Rohdaten für die Variable 'Aufrichten' im open-field-test	58
Tab. 7	Rohdaten für die Variable 'Putzen' im open-field-test	59
Tab. 8	Rohdaten für die Variable 'Defäkation' im open-field-test	60
Tab. 9	Varianzanalysen für die open-field-test-Variablen	61
Tab. 10	Rohdaten für die Spontanaktivität	62
Tab. 11	Gesamtfehler der Kontrollgruppe beim visuellen Diskriminationslernen	63
Tab. 12	Gesamtfehler der mit 2 mg/kg belasteten Gruppe beim visuellen Diskriminationslernen	64
Tab. 13	Gesamtfehler der mit 4 mg/kg belasteten Gruppe beim visuellen Diskriminationslernen	65
Tab. 14	Einfachfehler der Kontrollgruppe beim visuellen Diskriminationslernen	66
Tab. 15	Einfachfehler der mit 2 mg/kg belasteten Gruppe beim visuellen Diskriminationslernen	67
Tab. 16	Einfachfehler der mit 4 mg/kg belasteten Gruppe beim visuellen Diskriminationslernen	68
Tab. 17	Durchschnittliche Schwimmzeiten aller Versuchsgruppen im T-Schwimmlabyrinth für Erst-, Wieder- und Umlernen	69

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	291	286	286	293	294	308	310	307	306	310	308	310	309	311	313	321	324	324
2	280	275	289	295	302	312	312	313	312	312	310	318	313	313	322	312	310	318
3	198	195	197	200	206	206	211	206	204	210	205	202	205	204	206	213	211	212
4	200	187	192	196	196	203	202	197	197	200	196	197	198	194	197	204	203	198
5	324	312	320	326	326	341	338	338	340	356	337	346	341	342	351	346	349	351
6	304	297	297	308	312	319	323	321	319	340	322	326	326	339	338	322	331	329
7	183	172	176	178	175	183	181	178	177	193	176	186	180	183	182	182	185	183
8	186	172	178	186	179	193	187	187	187	195	193	197	187	195	190	193	193	191
9	382	370	370	368	365	367	368	361	358	357	355	356	349	348	352	351	357	355
10	436	412	416	417	415	411	408	396	398	396	395	396	391	393	395	388	397	389
11	250	231	241	239	239	241	238	235	233	235	236	236	235	237	237	234	236	236
12	242	231	237	238	235	239	235	230	229	229	233	236	231	239	236	232	235	239
13	406	390	396	406	404	406	404	402	401	402	401	400	394	388	387	387	392	393
14	426	400	409	416	409	409	411	411	412	404	404	401	393	385	386	384	383	381
15	206	196	206	207	203	204	206	203	200	200	199	200	202	198	202	202	200	201
16	257	239	257	257	255	255	249	243	241	243	240	240	240	240	243	243	237	239
$\bar{x}$	285.7	272.8	279.2	283.2	282.2	287.3	286.4	283.0	282.1	286.4	281.9	284.2	280.9	281.8	283.6	282.1	283.9	283.7
s	87.1	83.8	83.2	84.1	83.8	82.2	82.7	82.5	83.1	81.2	81.2	80.6	79.0	77.9	78.9	76.2	78.4	78.0

Tab. 1 : Körpergewicht in Gramm der Kontrollgruppe während der Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	279	272	277	283	288	299	302	303	302	304	303	305	305	301	311	299	306	308
2	286	278	278	286	292	302	301	300	301	301	294	302	299	299	306	308	312	312
3	212	210	208	213	214	217	219	217	218	220	218	219	220	216	218	220	224	220
4	182	176	178	183	188	196	196	195	195	194	195	195	197	194	196	199	202	199
5	285	275	281	289	294	305	307	302	305	320	307	316	310	310	320	309	314	315
6	267	264	263	274	270	278	283	281	277	301	277	287	277	287	292	283	287	291
7	197	186	194	198	200	203	203	203	203	210	204	203	202	206	202	201	207	207
8	272	272	271	277	279	289	292	286	288	291	285	292	294	293	300	305	304	310
9	416	399	406	401	403	403	399	397	396	392	389	390	389	388	396	389	399	395
10	394	371	376	381	379	378	373	365	366	364	363	363	364	359	369	359	369	367
11	240	222	230	237	229	233	233	229	228	231	233	299	233	233	232	232	231	238
12	238	219	231	232	233	234	231	231	225	228	226	228	225	229	224	222	225	227
13	403	395	387	392	388	387	390	387	386	383	380	380	380	375	376	380	380	381
14	396	382	382	390	387	384	386	382	380	375	372	370	374	368	370	374	376	377
15	225	211	224	225	223	224	224	223	224	224	222	223	225	220	224	227	226	226
16	212	201	209	211	209	206	211	208	208	205	205	204	206	206	209	209	203	203
$\bar{x}$	281.5	270.8	274.7	279.5	279.8	283.6	284.4	281.8	281.4	283.9	279.4	281.6	281.3	280.3	284.1	282.3	285.3	286.0
s	78.5	76.5	74.4	74.0	73.4	72.2	71.6	70.6	70.6	69.2	68.1	68.7	68.4	67.1	69.7	68.0	69.8	69.7

Tab. 2 : Körpergewicht in Gramm der mit 2 mg/kg belasteten Tiere während der Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	280	275	289	295	302	312	312	313	312	312	310	318	313	313	322	312	310	318
2	295	287	279	285	292	303	304	305	301	305	304	303	304	306	313	309	320	319
3	207	198	202	212	209	216	215	209	212	216	218	206	218	212	222	220	223	222
4	170	164	168	173	169	177	178	174	173	172	179	175	176	173	177	172	179	175
5	278	265	275	280	282	295	295	297	294	305	294	305	300	298	308	299	303	305
6	295	276	283	291	291	302	303	300	290	321	301	312	302	306	314	309	314	311
7	185	177	185	186	185	194	190	192	189	201	191	197	194	193	197	195	200	214
8	203	197	198	203	202	210	209	210	207	217	208	215	210	213	215	206	214	200
9	322	300	309	309	309	309	304	299	298	300	299	306	303	305	304	299	307	307
10	406	379	391	394	395	392	388	379	377	380	377	383	373	378	377	375	378	377
11	212	189	207	206	205	207	205	203	202	203	200	204	199	205	204	202	203	204
12	218	210	212	213	212	213	198	200	199	205	203	208	206	210	206	207	208	209
13	456	436	438	442	443	444	441	433	434	430	431	432	425	418	416	418	422	420
14	424	402	407	417	410	408	410	405	402	401	399	394	399	390	391	393	391	393
15	232	219	224	228	228	226	220	218	220	215	220	222	220	217	218	219	217	216
16	202	189	203	204	202	200	204	197	199	193	196	194	194	195	200	201	191	192
$\bar{x}$	274.1	260.2	266.9	271.1	271.0	275.5	273.5	270.9	269.3	273.5	270.6	273.4	271.0	270.8	274.0	271.0	273.8	273.9
s	88.9	84.2	83.7	84.6	85.0	83.6	84.2	82.6	82.0	81.7	80.7	81.5	79.8	78.6	78.1	78.4	79.0	79.3

Tab. 3 : Körpergewicht in Gramm der mit 4 mg/kg belasteten Tiere während der Lerntage

	Kontrollgruppe	2mg-Gruppe	4mg-Gruppe
1. Tag	$\bar{x} = 285.69 \pm 10.56$	$\bar{x} = 281.50 \pm 9.52$	$\bar{x} = 274.06 \pm 10.77$
5. Tag	$\bar{x} = 282.19 \pm 10.15$	$\bar{x} = 279.75 \pm 8.90$	$\bar{x} = 271.00 \pm 10.31$
10. Tag	$\bar{x} = 286.38 \pm 9.84$	$\bar{x} = 283.94 \pm 8.39$	$\bar{x} = 273.50 \pm 9.90$
15. Tag	$\bar{x} = 283.56 \pm 9.57$	$\bar{x} = 284.06 \pm 8.45$	$\bar{x} = 274.00 \pm 9.47$

Tab. 4 : Vertrauensbereiche für einzelne Mittelwerte bzgl. der im Verlauf der Lernversuche vorliegenden Gewichtsentwicklung der Tiere

Tier \ Tag	Kontollgruppe					2-mg-Gruppe					4-mg-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	32	9	29	29	46	37	19	31	29	38	37	21	35	32	52
2	39	30	37	46	34	47	46	45	39	46	24	18	18	26	5
3	38	31	33	43	53	61	37	50	51	49	59	36	48	39	59
4	55	49	54	58	52	46	36	44	39	54	37	48	46	45	53
5	29	18	21	13	25	47	39	34	21	29	27	13	24	16	40
6	24	15	-	-	-	16	27	27	36	30	38	20	26	16	31
7	47	48	49	35	64	29	21	35	35	53	55	39	64	31	65
8	38	33	40	35	56	40	28	46	56	60	26	36	37	29	55
9	36	6	4	12	4	40	40	46	40	35	32	26	25	27	26
10	18	13	21	18	21	47	39	34	21	29	37	32	24	18	22
11	48	43	28	36	71	54	41	34	17	39	36	63	48	34	32
12	38	48	36	20	24	39	34	20	22	40	41	35	34	51	48
13	20	33	19	29	49	39	24	38	30	25	33	32	27	38	34
14	32	45	32	31	42	30	22	8	10	31	38	38	43	27	39
15	38	45	39	34	43	46	37	31	41	34	26	30	4	20	17
16	45	54	36	36	31	56	28	20	29	33	47	63	32	33	31
$\bar{x}$	35.9	32.5	31.9	31.7	41.0	41.9	30.5	33.7	32.1	38.8	37.1	34.4	33.4	30.1	38.1
s	10.1	15.9	12.4	12.4	17.9	11.0	9.9	11.3	12.5	10.8	9.9	14.3	14.3	10.0	16.5

Tab. 5 : Rohdaten für die Variable 'Ambulation' im open-field-test

Tier \ Tag	Kontrollgruppe 1	2	3	4	5	2-mg-Gruppe 1	2	3	4	5	4-mg-Gruppe 1	2	3	4	5
1	8	1	8	6	11	5	3	3	4	4	9	2	7	4	6
2	2	3	1	3	2	13	7	2	8	5	2	8	3	1	0
3	10	7	11	11	16	9	12	3	6	6	11	7	4	3	9
4	11	2	7	11	9	11	4	7	5	14	6	7	5	5	11
5	3	4	7	3	0	5	1	8	3	5	1	3	6	1	13
6	3	7	1	0	0	5	2	1	4	3	6	5	3	1	4
7	6	9	8	4	11	4	4	8	2	9	6	7	9	10	23
8	9	7	6	6	13	15	3	9	5	11	6	2	7	5	7
9	6	2	1	1	1	8	8	3	1	6	8	7	4	3	6
10	2	4	1	3	4	15	1	9	6	6	2	4	0	0	2
11	10	8	2	4	11	11	3	2	0	7	4	22	9	6	4
12	5	5	3	1	4	11	5	2	2	7	9	10	7	9	9
13	4	10	3	7	6	5	3	4	3	3	3	5	1	6	4
14	3	8	5	3	11	4	2	0	1	3	2	7	5	2	6
15	11	7	6	5	8	6	1	3	3	2	6	6	0	3	2
16	8	9	3	8	6	14	4	4	6	4	15	16	4	3	5
$\bar{x}$	6.31	5.81	4.56	4.81	7.06	8.81	3.94	4.25	3.69	5.94	5.94	7.38	4.63	3.86	6.94
s	3.28	2.83	3.12	3.25	4.93	4.07	2.93	2.96	2.21	3.19	3.79	5.15	2.83	2.85	5.47

Tab. 6 : Rohdaten für die Variable 'Aufrichten' im open-field-test

Tier \ Tag	Kontrollgruppe					2-mg-Gruppe					4-mg-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	0	1	0	1	0	0	2	0	1	2	1	0	1	2	1
2	0	0	0	0	3	2	0	0	2	2	2	1	0	0	1
3	0	0	0	1	1	1	1	1	3	7	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	1	1	0	0	1	4	0	2	0	2	1
5	0	0	1	2	5	0	0	0	2	0	0	0	1	2	2
6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2
7	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
8	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	1	4
9	0	0	1	0	0	0	2	0	1	5	1	0	2	0	4
10	0	1	0	0	0	1	0	2	0	2	1	1	1	1	0
11	0	2	0	1	0	1	0	2	0	8	0	0	1	0	0
12	0	0	2	3	2	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
15	0	0	1	1	2	1	0	3	0	0	1	0	0	0	2
16	1	0	1	0	2	1	1	1	0	1	1	0	2	1	1
$\bar{x}$	0.06	0.25	0.44	0.69	1.13	0.50	0.44	0.69	0.88	2.44	0.63	0.44	0.63	0.75	1.25
s	0.25	0.58	0.63	0.95	1.45	0.63	0.73	0.95	0.96	2.37	0.72	0.63	0.72	0.77	1.34

Tab. 7 : Rohdaten für die Variable 'Putzen' im open-field-test

Tier \ Tag	Kontrollgruppe 1	2	3	4	5	2-mg-Gruppe 1	2	3	4	5	4-mg-Gruppe 1	2	3	4	5
1	5	1	2	3	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	3	0	3	0	3	5	3	1	0	0
3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	0	1	0	0	3	2	6	0	0	5	4	6	5	2
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
8	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	1	2	2	0	3	4	4	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
11	0	0	0	0	0	2	0	4	3	0	0	1	0	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0
16	0	0	0	0	0	0	3	6	0	0	0	0	0	0	0
$\bar{x}$	0.56	0.06	0.19	0.38	0.06	0.69	1.31	1.31	0.19	0.44	1.13	0.94	0.63	0.31	0.13
s	1.41	0.25	0.54	0.81	0.25	1.08	1.49	2.21	0.75	1.03	2.03	1.57	1.54	1.25	0.50

Tab. 8 : Rohdaten für die Variable 'Defäkation' im open-field-test

Varianz-ursache	Aufrichten		Ambulationen		Defäkationen		Putzen		df
	F	p	F	p	F	p	F	p	
Beobachtungs-tage	8.50	0.001	7.69	0.001	3.84	0.01	12.66	0.001	4, 180
Belastungs-gruppen	0.15	0.05	0.17	0.05	1.53	0.05	3.13	0.05	2, 45
Tage x Gruppen	2.56	0.05	0.70	0.05	1.99	0.05	1.51	0.05	8, 180

Tab. 9 : Zusammenfassung der Ergebnisse der Varianzanalysen für die 4 open-field-test-Variablen

Stunden	Kontrollgruppe		2-mg-Gruppe		4-mg-Gruppe	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	4903.5	12173.6	836.8	1429.5	1475.5	3856.5
2	18744.7	36333.3	4569.3	5017.8	7616.2	5689.5
3	20298.9	45710.3	1117.9	956.2	2457.3	3706.6
4	11135.6	21251.5	839.3	892.4	2519.3	3659.7
5	9237.5	18407.9	1560.6	1194.0	2148.4	2188.4
6	16920.6	28851.4	1716.6	1608.0	2192.9	3391.5
7	17618.0	28341.8	5564.4	6175.2	4454.9	4719.8
8	25046.2	43219.8	2615.2	1684.4	21267.9	56462.5
9	25309.7	46350.4	7700.8	7772.7	23333.3	55730.9
10	26743.4	42626.8	11400.2	11752.3	21779.5	45073.2
11	25841.8	35148.5	10017.6	8242.9	22058.8	33833.5
12	21484.3	35925.2	6788.9	5103.5	18386.5	31900.4
13	24805.6	53526.1	2807.2	3241.8	7966.0	11640.5
14	24725.3	53119.8	4193.8	4587.9	8509.2	11480.0
15	22131.6	39455.9	3539.7	4368.0	6624.1	6427.1
16	22134.0	38530.9	5308.5	5196.3	11349.9	15685.6
17	24066.3	40340.2	5886.9	5929.4	9785.2	7959.4
18	23429.5	40478.5	8657.4	7109.4	15914.0	17949.2
19	26768.8	44159.6	11566.8	8672.9	13405.8	17249.4
20	27788.2	52214.1	5546.6	7932.5	7901.2	20293.7
21	27256.5	53908.0	1651.6	2527.9	3087.7	7438.4
22	27549.5	52932.1	1825.5	2299.8	3687.7	8352.4
23	22835.7	47031.5	2668.1	3141.7	4639.6	8779.7
24	23700.8	46654.9	2596.9	3422.6	5726.4	8482.3
25	18488.8	39299.5	3681.4	4997.2	5567.1	9839.9

Tab. 10 : Spontanaktivität, Sensor 1 und Sensor 2 zusammengefaßt, Mittelwert und Standardabweichung der Impulse pro Stunde

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	7	6	5	3	7	6	6	5	7	6	5	4	6	4	8	4	6	6	5	8	6	2	2	?	2	2	2
2	10	6	7	7	5	2	8	6	6	4	2	4	8	5	5	5	5	4	4	2	1	2	2	?	2	2	2
3	8	5	8	3	2	3	10	8	9	6	4	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	7	8	8	6	5	4	6	8	7	3	7	0	2	2	2	2	2	?	?	?	2	2	2	?	2	2	2
5	5	6	5	6	7	8	8	5	6	9	2	10	8	10	8	7	6	4	3	3	3	1	2	2	?	2	?
6	5	9	5	4	3	7	9	6	8	7	9	11	7	4	8	7	8	5	5	5	3	7	4	6	5	6	4
7	7	6	8	5	5	5	5	6	5	6	6	4	4	4	5	4	6	5	4	4	3	5	4	5	2	7	4
8	7	7	7	6	8	7	4	2	9	2	1	2	2	?	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	6	6	8	4	6	8	3	7	6	3	4	4	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	?	2	?
10	6	8	6	4	6	6	8	6	6	9	9	6	6	7	9	7	4	5	4	6	4	2	1	2	2	2	2
11	8	5	5	7	3	6	8	7	6	11	7	2	6	3	5	6	5	7	7	3	1	2	2	2	2	2	2
12	5	6	6	6	8	6	8	7	5	7	5	4	4	7	7	5	8	5	4	6	5	6	6	5	6	4	3
13	8	6	7	6	6	5	4	3	2	2	2	2	2	2	?	2	2	2	2	2	2	2	2	?	2	2	2
14	6	6	8	7	7	6	5	3	3	6	5	3	3	5	3	4	3	2	1	2	2	2	2	2	?	2	2
15	8	4	5	6	5	3	7	7	6	6	5	5	6	5	5	4	4	6	4	5	5	3	4	3	3	3	2
16	6	7	6	6	5	4	4	6	7	4	3	7	4	6	5	3	3	4	6	7	4	2	1	2	2	2	2
$\bar{x}$	6.8	6.3	6.5	5.4	5.5	5.4	6.4	5.6	6.1	5.7	4.8	4.6	4.6	4.4	4.8	4.1	4.2	3.9	3.5	3.8	2.9	2.7	2.4	2.6	2.4	2.7	2.3
s	1.4	1.3	1.3	1.4	1.8	1.8	2.1	1.8	1.9	2.6	2.5	2.9	2.2	2.4	2.6	2.0	2.2	1.8	1.8	2.1	1.5	1.7	1.4	1.4	1.3	1.6	0.8

Tab. 11 : Gesamtfehler der Kontrollgruppe über 27 Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	8	8	4	5	6	7	7	6	6	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	6	3	3	6	4	7	5	7	6	9	8	5	6	9	6	9	6	6	6	8	7	5	7	5	7	9	7
3	7	7	8	5	9	5	5	4	5	9	4	5	5	4	4	4	7	4	4	2	4	4	3	2	3	3	4
4	7	8	7	6	7	6	7	7	3	3	8	6	7	4	3	4	5	2	3	1	0	1	1	1	1	1	1
5	6	6	6	9	6	4	8	5	4	5	8	5	7	7	4	7	6	5	5	4	4	5	6	7	4	5	4
6	7	10	7	7	4	5	7	7	7	9	6	6	9	3	2	8	6	3	2	3	1	4	3	6	3	5	3
7	7	8	9	8	4	3	7	5	4	5	4	2	3	3	5	8	3	5	3	2	5	6	3	1	0	1	1
8	6	7	5	8	1	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2
9	8	8	4	6	6	5	7	5	8	8	7	4	5	6	5	4	5	5	2	5	2	6	7	4	6	5	5
10	5	8	5	5	8	4	2	6	5	6	5	5	6	7	6	4	8	5	6	5	4	5	4	6	2	3	2
11	7	6	6	8	6	6	5	5	8	7	6	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
12	7	8	4	8	7	7	5	5	9	8	4	4	6	5	4	4	6	3	5	8	5	6	6	8	5	6	4
13	6	6	6	6	6	5	6	6	8	7	5	7	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
14	7	8	6	7	5	4	6	7	4	5	4	4	3	6	5	5	5	6	5	6	3	3	4	5	5	3	3
15	4	5	6	4	8	7	6	6	4	7	4	3	4	6	4	4	5	5	5	6	2	3	2	3	6	4	5
16	7	7	6	5	5	4	4	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
$\bar{x}$	6.6	7.1	5.8	6.4	5.8	5.2	5.6	5.4	5.3	6.0	5.1	4.0	4.6	4.4	3.6	4.4	4.5	3.7	3.5	3.7	2.9	3.6	3.5	3.6	3.3	3.4	3.1
s	1.1	1.6	1.6	1.5	1.9	1.3	1.8	1.4	2.3	2.4	2.0	1.7	2.1	2.2	1.5	2.4	2.0	1.6	1.6	2.4	1.8	1.7	2.0	2.3	2.0	2.1	1.7

Tab. 12 : Gesamtfehler der mit 2 mg/kg belasteten Tiere über 27 Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	10	4	8	8	8	8	6	10	8	7	8	8	9	8	6	6	6	6	5	5	6	2	4	7	4	4	3
2	7	6	9	8	8	9	7	9	6	6	4	5	9	7	4	7	7	6	6	5	3	8	6	8	6	2	4
3	11	7	7	5	4	7	4	6	4	7	7	7	4	3	5	4	5	5	4	3	3	3	1	4	4	1	4
4	9	9	6	7	6	6	3	4	4	8	3	6	5	6	2	3	3	5	5	2	3	5	4	4	2	2	2
5	5	6	8	6	4	8	5	5	5	4	3	8	8	5	6	8	7	8	6	7	5	6	5	9	8	6	6
6	8	7	8	5	6	8	6	9	4	6	4	9	6	6	7	6	6	5	4	9	9	5	6	4	8	9	8
7	7	8	6	7	5	7	8	2	3	3	5	4	4	3	5	5	6	5	2	3	0	5	5	4	2	2	2
8	6	6	8	5	8	7	8	6	9	7	5	4	7	5	4	3	1	8	1	3	6	5	6	5	5	4	3
9	6	7	6	5	8	4	7	5	5	4	8	2	4	1	6	4	4	4	1	3	3	4	2	2	2	2	2
10	8	9	7	6	9	8	5	4	4	7	2	5	7	7	6	6	5	5	5	5	8	7	6	7	7	6	7
11	8	6	6	7	7	8	7	10	5	6	5	2	7	3	5	8	4	4	6	5	7	3	5	5	4	4	5
12	6	9	6	7	9	7	8	6	7	7	7	5	4	6	5	4	2	5	4	5	4	4	5	5	6	6	4
13	8	8	6	6	7	3	5	8	7	8	5	3	7	6	6	6	4	5	7	3	4	4	4	4	4	4	4
14	6	6	7	3	6	5	7	3	4	4	4	4	4	5	4	3	4	6	6	2	2	2	2	2	2	2	2
15	10	7	5	6	6	5	7	5	6	4	5	5	3	6	8	4	7	6	6	6	3	5	2	5	5	3	3
16	7	7	6	5	5	6	8	6	5	4	7	7	4	6	5	4	6	4	6	6	3	5	5	5	3	5	4
$\bar{x}$	7.5	7.0	6.8	6.0	6.6	6.6	6.3	6.1	5.4	5.8	5.1	5.3	5.8	5.2	5.6	5.1	4.8	5.4	4.6	4.3	4.3	4.6	4.3	5.0	4.5	3.9	3.9
s	1.7	1.4	1.1	1.3	1.6	1.7	1.5	2.4	1.7	1.7	1.8	2.1	2.0	1.8	1.4	1.7	1.8	1.2	1.9	1.9	2.4	1.6	1.7	1.9	2.1	2.1	1.8

Tab. 13 : Gesamtfehler der mit 4 mg/kg belasteten Tiere über 27 Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	3	2	5	3	5	6	3	5	6	3	4	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	5	7	3	4	4	6	6	5	5	9	7	6	6	7	7	7	4	5	4	6	4	2	1	0	0	0	0
3	4	4	4	5	3	6	7	5	6	10	7	2	6	3	5	5	5	7	5	3	1	2	0	0	0	0	0
4	3	5	4	5	4	5	7	4	4	4	4	3	4	7	7	5	7	5	4	6	5	6	6	5	6	4	3
5	5	4	3	5	5	5	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	4	3	4	7	7	4	3	3	2	6	5	3	3	5	3	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	7	1	4	6	3	3	7	7	4	6	6	5	6	5	5	4	4	6	4	5	5	3	4	3	3	3	2
8	3	4	4	6	4	1	4	6	6	4	3	7	4	6	5	3	3	4	6	7	4	2	1	0	0	0	0
9	6	4	4	3	6	4	3	5	7	4	5	3	6	4	8	4	6	6	5	8	6	2	2	0	0	0	0
10	5	2	6	3	4	3	8	6	6	3	2	4	7	6	4	5	5	3	4	2	1	0	0	0	0	0	0
11	2	3	3	4	6	5	7	3	4	7	2	9	7	8	8	6	5	3	3	3	2	1	2	0	0	0	0
12	4	7	2	4	2	6	6	5	3	6	9	9	7	4	7	4	8	5	5	5	3	7	3	5	4	6	4
13	4	5	6	3	2	3	8	8	8	6	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	4	6	7	4	2	3	4	6	6	3	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	6	4	6	5	5	4	3	2	5	4	4	3	3	3	3	4	4	5	5	4	4	3	5	4	5	2	4
16	5	6	7	5	4	6	4	2	7	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\bar{x}$	4.4	4.2	4.5	4.5	4.1	4.4	5.3	4.7	5.1	4.9	4.1	3.8	4.1	3.8	4.0	3.2	3.4	3.2	2.8	3.1	2.1	1.9	1.4	1.1	0.9	1.3	0.8
s	1.3	1.7	1.5	1.2	1.5	1.5	2.0	1.7	1.8	2.4	2.4	2.8	2.5	2.7	3.0	2.4	2.7	2.5	2.2	2.9	2.1	2.3	2.9	2.1	1.8	2.4	1.5

Tab. 14 : Einfachfehler der Kontrollgruppe über 27 Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	3	7	3	4	6	6	6	6	5	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3	2	2	6	3	5	4	6	4	5	8	4	3	8	5	6	6	5	6	7	7	5	7	5	7	9	7
3	3	5	2	6	3	4	5	4	3	3	6	3	5	7	2	6	6	4	5	2	4	5	6	7	4	5	4
4	4	6	6	6	2	5	6	6	7	9	5	5	8	3	2	8	6	3	2	3	1	4	3	5	3	5	3
5	3	6	6	4	9	5	4	4	5	8	4	5	5	4	4	4	7	4	3	2	4	3	3	2	3	3	4
6	3	6	7	6	6	4	6	6	1	3	6	5	6	4	3	4	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
7	3	5	8	5	3	2	7	4	3	4	2	2	3	3	5	8	3	5	3	2	5	6	3	1	0	0	0
8	3	5	5	4	1	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	5	5	4	4	5	5	7	4	6	8	7	4	4	6	5	4	5	5	2	5	2	6	6	4	6	5	5
10	1	5	4	2	7	3	1	5	4	6	4	5	5	5	5	6	8	5	6	4	4	5	4	6	2	3	2
11	4	6	4	8	6	4	5	4	6	7	6	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	3	5	2	6	5	4	4	3	8	4	3	3	4	5	3	4	5	3	5	8	3	6	3	8	5	6	4
13	1	2	4	5	5	5	6	6	7	7	5	7	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	5	7	2	7	4	4	5	6	4	5	4	4	3	6	5	5	5	6	5	6	3	3	4	5	5	3	3
15	2	4	4	4	8	4	6	5	4	7	4	3	4	6	4	4	5	5	4	6	2	3	2	3	6	4	5
16	5	7	5	5	5	4	2	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\bar{x}$	3.2	5.2	4.3	5.1	4.9	4.3	4.8	4.7	4.3	5.1	4.2	3.4	3.6	3.9	2.9	3.8	3.8	2.9	2.7	2.9	2.2	2.9	2.6	2.9	2.6	2.7	2.3
s	1.2	1.5	1.8	1.5	2.2	0.9	1.8	1.3	2.3	2.5	2.3	1.9	2.1	2.5	1.9	2.7	2.8	2.3	2.3	2.8	2.2	2.5	2.4	2.8	2.6	2.8	2.4

Tab. 15 : Einfachfehler der mit 2 mg/kg belasteten Tiere über 27 Lerntage

Tier \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	4	2	6	7	7	6	3	10	7	7	4	7	9	8	6	6	6	5	5	6	2	4	7	4	4	4	3
2	4	4	7	6	7	6	6	9	6	6	2	5	6	7	4	4	7	5	5	5	3	8	6	8	6	2	3
3	3	3	7	5	3	6	4	4	5	4	1	6	6	5	5	6	7	7	5	7	5	5	5	5	7	6	6
4	7	1	6	5	5	8	6	9	4	5	4	8	6	6	7	5	6	4	4	9	8	5	5	4	7	9	7
5	4	5	6	4	3	6	4	4	3	5	6	7	5	3	5	4	5	5	4	3	3	3	1	4	4	1	4
6	5	8	6	5	3	4	3	4	4	4	2	6	3	6	2	3	1	4	5	2	3	5	4	3	2	1	0
7	6	5	5	5	4	6	7	1	2	3	5	4	5	3	4	5	5	5	2	2	0	5	5	4	2	2	0
8	5	5	8	4	4	6	7	5	8	7	4	2	4	4	4	3	1	7	1	3	6	4	6	5	4	4	3
9	1	4	5	4	8	3	6	3	4	4	7	2	3	1	6	4	4	4	1	3	2	4	2	2	0	0	0
10	4	8	6	6	9	8	4	4	4	6	2	5	7	7	6	6	4	3	5	4	7	7	6	7	7	6	7
11	2	6	3	5	5	6	5	8	4	3	5	0	5	3	3	6	4	4	6	5	6	3	5	5	4	4	5
12	4	7	6	6	8	7	7	6	7	7	5	5	4	6	5	4	2	3	4	4	4	4	5	5	6	6	4
13	8	5	5	5	4	3	5	7	7	8	5	3	7	6	6	6	4	2	7	3	4	4	4	4	4	4	4
14	4	6	5	2	5	4	6	3	4	4	4	4	4	5	4	3	4	6	6	2	2	0	0	0	0	0	0
15	9	6	2	6	6	5	6	5	5	4	5	5	3	6	8	4	7	6	6	3	3	5	2	5	5	3	3
16	3	6	3	4	4	4	7	5	4	3	6	6	4	6	5	3	6	4	6	6	3	5	5	5	3	5	4
$\bar{x}$	4.6	5.1	5.4	4.9	5.3	5.5	5.4	5.4	4.9	5.0	4.2	4.7	5.1	5.1	5.0	4.4	4.6	4.7	4.5	4.1	4.1	4.3	4.1	4.6	4.1	3.6	3.3
s	2.1	1.9	1.6	1.2	2.0	1.5	1.4	2.5	1.7	1.6	1.7	2.1	1.7	1.9	1.5	1.2	2.0	1.4	1.8	2.0	2.1	1.9	1.8	1.9	2.3	2.5	2.4

Tab. 16 : Einfachfehler der mit 4 mg/kg belasteten Tiere über 27 Lerntage

		Kontroll-gruppe	2mg-Gruppe	4mg-Gruppe	p
Erst-lernen	1	27.0 ± 21.4	31.1 ± 24.3	38.4 ± 33.0	
	2	18.9 ± 17.1	11.8 ± 6.8	16.1 ± 12.2	
	3	6.4 ± 2.4	8.5 ± 7.6	8.3 ± 5.4	
	4	4.9 ± 2.6	4.8 ± 1.7	4.3 ± 1.5	> 0.05
	5	6.0 ± 5.0	4.3 ± 1.6	4.3 ± 1.1	
	6	4.8 ± 1.8	4.4 ± 1.5	4.3 ± 0.9	
Wieder-lernen		5.7 ± 2.2	5.4 ± 2.6	6.7 ± 2.9	> 0.05
Um-lernen	1	45.8 ± 37.5	38.2 ± 19.7	45.2 ± 32.9	
	2	25.5 ± 27.5	15.6 ± 8.0	18.9 ± 9.0	
	3	13.8 ± 12.5	7.6 ± 4.5	11.8 ± 7.3	
	4	10.1 ± 7.2	7.7 ± 5.4	9.9 ± 6.5	> 0.05
	5	6.9 ± 5.6	5.5 ± 5.6	7.6 ± 4.9	
	6	8.2 ± 8.6	6.2 ± 6.3	8.4 ± 6.9	

Tab. 17 : Durchschnittliche Schwimmzeiten (in Sekunden) der Kontroll-, der mit 2 mg/kg belasteten und mit 4 mg/kg belasteten Gruppe im T - Schwimmlabyrinth für Erstlernen, Wiederlernen und Umlernen

Herrn Prof. Dr. H.-W. Schlipköter gilt mein besonderer
Dank für die Überlassung des interessanten und
vielseitigen Themas.

Herrn Dr. G. Winneke danke ich herzlich für die unmittelbare
Betreuung und seine großzügige Unterstützung der Arbeit.

Auch allen Mitarbeitern des Instituts, besonders
Herrn Dr. Wiegand, Herrn Dr. Brockhaus, Herrn Hellmuth Lilienthal,
Herrn Walter Werner, Frau Marion Eichholz und Frau Hannelore Krüll
sowie Frau Freier und Frau Chiarotti,
die durch ihr Zutun zum Gelingen dieser Dissertation
beigetragen haben, sei an dieser Stelle gedankt.

Lebenslauf

Name:	Beate Kittler, geb. Schraml	
Geburt:	3. Mai 1951 in Köln	
Schulbildung:	1957-1962	Volksschule in Köln
	1962-1970	Königin-Luise-Schule, Köln
	Abitur	
Studium:	1970-1975	Psychologiestudium an der RWTH Aachen
	Vordiplom	
	1975-1982	Medizinstudium an der Universität Düsseldorf
	1982	Medizinisches Staatsexamen, Approbation
	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Neurologischen Abteilung des Marienhospitals, Düsseldorf	

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606